

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Hellmut Selbach

und

aus der Städtischen Klinik für Jugendpsychiatrie
Wiesengrund in Berlin-Hermsdorf

Ärztlicher Direktor: Dr. med. Gerhardt Nissen

ZUR FRÜHERKENNUNG
DER HEPATOCEREBRALEN DEGENERATION
(Morbus Wilson)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Alois Rosenberger
aus Berlin

1969

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Helmut Selbach
und
aus der Städtischen Klinik für Jugendpsychiatrie
Wiesengrund in Berlin-Hermsdorf

Ärztlicher Direktor: Dr. med. Gerhardt Nissen

Zur

Früherkennung der hepatocerebralen Degeneration

(Morbus Wilson)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Alois Rosenberger

aus

Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Privatdozent Dr. med. Karl K a n i g

Korreferent: Professor Dr. med. Hanns H i p p i u s



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 24.4.1969

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	3
II. Literaturübersicht	5
a) Geschichtlicher Überblick	5
b) Pathogenese der Erkrankung	6
c) Symptomatik	7
d) Laborbefunde	8
e) Therapeutische Möglichkeiten	9
III. Krankengut	10
a) Beschreibung des Krankheitsverlaufs einer an Morbus Wilson erkrankten Patientin	10
b) Beschreibung der Krankheitsbilder der untersuchten neurologisch-psychiatrisch auffälligen Kinder	19
IV. Methodik der durchgeführten Laboruntersuchungen	23
a) Blutentnahme	23
b) Kupferbestimmung im Serum	24
c) Coeruloplasminbestimmung im Serum	26
d) Schwierigkeiten des Harnsammelns	27
e) Kreatinin- und Kreatinbestimmung im Harn	27
f) Kupferbestimmung im Harn	28
g) Berechnung der Standardabweichungen	28
V. Ergebnisse der Untersuchungen	29
VI. Diskussion der Ergebnisse	40
VII. Zusammenfassung	48
VIII. Tabellen	49
IX. Literaturangaben	68

I. EINLEITUNG

Seit uns therapeutische Möglichkeiten gegeben sind, den Verlauf einer hepatocerebralen Degeneration (Morbus Wilson) weitgehend zu beeinflussen, ist auch der Diagnose der Erkrankung eine erheblich größere Bedeutung beizumessen. Die therapeutischen Erfolge hängen hier jedoch, abgesehen von der konsequenten Durchführung der Therapie und der laufenden Überwachung der Kupferausscheidung weitgehend davon ab, wie weit die Erkrankung bei Einsetzen der Therapie bereits fortgeschritten ist. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die aus der chronischen Kupfervergiftung resultierende Zell- und Gewebeschädigung sich trotz Kupferausschwemmung nur in geringem Maße wieder zurückbildet (31).

Aus diesem Grunde kommt der F r ü h - D i a g n o s e in der Behandlung der Wilsonschen Krankheit heute eine entscheidende Bedeutung zu.

Dies wird besonders deutlich im Krankheitsverlauf einer Patientin (899/1963), auf deren Krankheitsgeschichte noch näher eingegangen wird. Wie diese Falldarstellung zeigen wird, bringt eine einmal fehlgeleitete Diagnosenstellung immer die Gefahr mit sich, daß neu hinzukommende Symptome nach Möglichkeit darunter subsumiert werden und so das Auffinden der tatsächlichen Diagnose erheblich hinausgezögert werden kann. Gerade beim Morbus Wilson ist wegen der Vielfalt der möglichen Erstsymptome die Gefahr einer diagnostischen Fehleinschätzung besonders groß. Es sei hier nur daran erinnert, daß einerseits die hepatische Form mit ikterischen Schüben ohne cerebrale Beteiligung für längere Zeit die einzige Erscheinungsform darstellen kann, andererseits nur Symptome von seiten des Cerebrum das Krankheitsbild prägen können, ohne daß Störungen im Leberzellstoffwechsel klinisch, einschließlich der üblichen Leberfunktionsproben, manifest werden. Aber auch von seiten des Cerebrum kann die Erkrankung sich zunächst in so verschiedenartiger Weise äußern, daß eine Zuordnung nur auf Grund der klinischen Erscheinungsform kaum jemals möglich ist. Auch der Kayser-Fleischersche Cornealring, dem als einzigem klinischen Symptom pathognomonische Bedeutung zukommt, kann in den Anfangsstadien fehlen oder so gering ausgeprägt sein, daß er

nur durch eine Spaltlampenuntersuchung zutage tritt.

Nun macht die Stellung der Diagnose oder deren Ausschluß bei der hepatischen Form nicht so erhebliche Schwierigkeiten, da es durchaus möglich erscheint, jeden intermittierenden Ikterus im Kindes- und Jugendalter auf das Vorliegen eines Morbus Wilson zu prüfen. Hier kommt es im wesentlichen darauf an, daß auch an diese Möglichkeit gedacht wird und entsprechende Untersuchungen eingeleitet werden.

Eine andere Situation ergibt sich für die cerebrale Form, wo wegen der Vielfalt und Verschiedenartigkeit der Symptome ein erheblich größeres Krankengut in die differential-diagnostischen Erwägungen einbezogen werden muß.

Hier wäre als erstes die große Gruppe der Kinder mit stärkerer Retardierung der geistigen Entwicklung zu nennen, deren Ursache zwar oft vermutet werden kann, wofür sich jedoch in relativ seltenen Fällen sichere Beweise erbringen lassen. Da der Morbus Wilson im Beginn oft nur mit einem Abbau der geistigen Leistungen und einer Antriebsverminderung einhergeht, wäre auch in der Gruppe der psychisch Retardierten eine Verursachung der Störung durch einen Morbus Wilson möglich.

Weiterhin ist an die große Gruppe der kindlichen Verhaltensstörungen zu denken, für die ebenfalls als Ursache eine oftmals erst daraufhin postulierte frühkindliche Hirnschädigung herangezogen wird. Ein objektiver Nachweis hierfür läßt sich jedoch in vielen Fällen, selbst unter Hinzuziehung des Pneumoencephalogrammes, nicht führen. Aber auch andere Entstehungsursachen von Verhaltensstörungen, z.B. Milieuschädigung und neurotische Fehlentwicklung lassen sich nicht immer mit ausreichender Beweiskraft eruieren.

Hinzu kommen noch die relativ häufigen Bewegungsstörungen (motorische Unruhe, extrapyramidale Bewegungsstörungen, Schreibstörungen) sowie Sprachstörungen, die einerseits nur zum Teil mit hinreichender Sicherheit auf eine frühkindliche oder genetische Schädigung zurückzuführen sind und für die andererseits, meist auch nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, eine Psychogenese angenommen wird.

Da all die genannten Symptome auch als Erstmanifestation einer Wilsonschen Erkrankung möglich sind, erscheint uns zur Absicherung der Diagnose bei einem sehr großen Teil der neurologisch-psychiatrisch auffälligen Kinder der Ausschluß einer

hepatocerebralen Degeneration unerlässlich, auch wenn diese Erkrankung vergleichsweise selten ist und daher nur in wenigen Fällen ein positives Ergebnis zu erwarten ist.

Die Frühdiagnose ist jedoch für die Therapie und damit für den weiteren Verlauf der Erkrankung von so entscheidender Bedeutung, daß es uns durchaus zweckmäßig erschien, eine ganze Reihe neurologisch-psychiatrisch deutlich auffälliger Kinder, bei denen die Diagnose oft nicht mit ausreichender Sicherheit gestellt werden konnte, auf das Vorliegen eines Morbus Wilson zu prüfen.

Doch sei zunächst auf dieses Krankheitsbild von seiner ersten Beschreibung an bis zu den gegenwärtigen Erkenntnissen näher eingegangen.

II. LITERATURÜBERSICHT

a) Geschichtlicher Überblick

Die Bemühungen um die Abgrenzung und Erforschung jenes Krankheitsbildes, das uns heute in seinen klinischen Erscheinungsformen, seiner Ätiologie, Pathogenese und Pathologie als hepatocerebrale Degeneration (Morbus Wilson) weitgehend bekannt ist, reichen bis in das Jahr 1855 zurück. Damals beschrieb FRERICH (24) bei einem 10-jährigen Jungen ein Krankheitsbild mit Lebercirrhose und Milzvergrößerung, bei dem sich später eine extrapyramidale Bewegungsstörung hinzugesellte, wobei es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine hepatocerebrale Degeneration gehandelt hat.

1883 trennte WESTPHAL (73) von der multiplen Sklerose ein Krankheitsbild mit Tremor und Sprachstörungen ab. Er führte hierfür die Bezeichnung Pseudo-Sklerose ein. Diese Nomenklatur wurde 1898/99 von STRÜMPPELL (63, 64) erneut aufgegriffen. Eine Verbindung dieses Krankheitsbildes mit dem von KAYSER (30) erstmals beschriebenen Pigmentationsring in der Cornea, dessen Histopathologie FLEISCHER (22) 1909 beschrieb, konnte SALUS (49) 1908 und 4 Jahre später auch FLEISCHER (23) aufzeigen. 1912 veröffentlichte WILSON (75) eine umfassende Arbeit über eine Form der Erkrankung, wobei er neben der klinischen Beschreibung auch die pathologischen Befunde angab: eine Lebercirrhose und eine Erweichung der basalen Kerne. Als Ursache

nahm er ein nicht mikrobiologisch bedingtes Toxin an. Die Einheit dieser von WILSON beschriebenen Erkrankung mit der Westphal-Strümpellschen Pseudosklerose konnte HALL (25) darlegen. Er führte die Bezeichnung hepatolenticuläre Degeneration ein. Bereits 1913 fand RUMPEL (48) bei dieser Erkrankung einen erhöhten Kupfergehalt der Leber und 1929 konnte VOGT (68) zeigen, daß auch der Kupfergehalt des Gehirns hierbei erhöht ist, während POLICARD u.M. (41) 1936 die Anwesenheit von Kupfer im Kayser-Fleischerschen Cornealring aufzeigen konnten. Im Jahre 1948 fanden UZMAN und DENNY-BROWN (67) bei der hepatocerebralen Degeneration einen erhöhten Aminosäuregehalt im Urin und PORTER (43) konnte eine Erhöhung der Kupfer-Ausscheidung im Urin nachweisen. HOLMBERG und LAURELL gelang 1948 (27) die erste Reindarstellung eines klaren blauen Protein-Komplexes, der die Bezeichnung Coeruloplasmin erhielt. Das Fehlen bzw. die erhebliche Verminderung dieses Proteins beim Morbus Wilson konnten SCHEINBERG und GITLIN (52) 1952 nachweisen. Seit dieser Zeit setzten auch therapeutische Bemühungen ein, durch Substitution dieses Protein-Komplexes (BICKEL u.M. 6) den Krankheitsverlauf zu beeinflussen, was jedoch auf diesem Wege bis heute noch nicht in zufriedenstellendem Maße möglich ist. Der Beginn einer kausalen Therapie mit Kupfer-Komplexbildnern geht auf CUMINGS (17) zurück, der 1948 die Vermutung aussprach, daß British-Anti-Lewisit (BAL) zur Ausschwemmung des erhöhten Kupfergehaltes der Gewebe herangezogen werden könnte. Das Penicillamin wurde 1956 von WALSHE (69) in die Therapie eingeführt.

b) Pathogenese der Erkrankung

Bei der hepatocerebralen Degeneration handelt es sich, wie heute bekannt ist, um die Folge einer rezessiv-autosomal vererbten, angeborenen Stoffwechselstörung (8, 9, 19, 33, 40, 59, 72), deren wesentliches Merkmal in der Unfähigkeit des Körpers besteht, ausreichende Mengen funktionstüchtiges Coeruloplasmin zu bilden (2, 52) bzw. durch das Fehlen eines kinaseartigen Enzyms das leberständige Speichercoeruloplasmin in die Transportform überzuführen, wie Untersuchungen von RICHTERICH u.M. (45, 46) zeigten. Das Fehlen dieses Enzyms und ein daraus resultierender erniedrigter Coeruloplasmin-

spiegel im Blut ist bei Säuglingen etwa bis zum 6. Lebensmonat physiologisch (47, 53, 55). Durch den Mangel an Coeruloplasmin kommt es nach BUSH, CARTWRIGHT u.M. (11, 13) beim Morbus Wilson zu einer erhöhten Absorption von Kupfer im Darm, wobei das Coeruloplasmin vermutlich nur bei seinem Entstehen in die Kupfer-Bilanz eingreift, wie STERNLIEB u.M. (58, 60) zeigen konnten. Durch den Mangel an funktionstüchtigem Coeruloplasmin ist beim Morbus Wilson der größte Teil des im Blut zirkulierenden Kupfers nur locker an ein Albumin gebunden, während normalerweise weniger als 10 % des Kupfers an Albumin und der Rest fest an Coeruloplasmin gebunden erscheint. Dieses nur locker an ein Albumin gebundene Kupfer diffundiert in erhöhtem Maße in die Gewebe, besonders in Leber (61, 76), Gehirn (2), Cornea und Nieren (13) und wird dort abgelagert (4). Dadurch kommt es zu einer chronischen Kupfervergiftung und Funktionsstörung der betroffenen Organe (38).

c) Symptomatik

Erste Symptome der Erkrankung können entweder durch Störungen des Leberzellstoffwechsels oder aber durch Störungen der Gehirnfunktion in Erscheinung treten. Danach unterscheidet man eine hepatische und eine cerebrale Erscheinungsform. In späteren Stadien sind jedoch gewöhnlich beide Organe in stärkerem Maße betroffen (72). Bei der hepatischen Form zeigen sich zunächst meist flüchtige, intermittierende ikterische Schübe. Gelegentlich kommt es auch zu hämolytischen Krisen und einer Thrombopenie. Es finden sich auch passagere Leber- und Milzschwellungen sowie abdominelle Krisen (7, 8).

Als cerebrale Erstsymptome zeigen sich häufig eine geistige Verstumpfung, Betragensdelikte sowie Euphorie. Im späteren Verlauf, oft aber auch als Erstmanifestation, treten Bewegungsstörungen auf. In vielen Fällen kommt es zunächst zu einem Intentionstremor mit Verschlechterung der Feinmotorik und vor allem der Schrift. Die Bewegungen werden ausfahrend und ataktisch, die Sprache verwaschen und skandierend (7, 8, 9, 72). Im weiteren Verlauf der Erkrankung zeigen sich parkinsonähnliche Bilder mit Rigor der Muskulatur, Akinese und Dysarthrie (18). Auch Torsionsspasmen des Rumpfes und Nackens werden beschrieben (18). Gelegentlich finden sich auch Augen-

muskelstörungen (38) sowie ein Nystagmus (23). Bei der neurologischen Untersuchung zeigen sich häufig Pyramidenbahnzeichen (25). An weiteren Symptomen sind abnorme Hautpigmentierungen (7, 8) z.T. mit café-au-lait-Flecken, Osteoarthritis, Osteomalacie mit Spontanfrakturen (38) sowie Linsentrübungen (65) bekannt.

Als einziges pathognomonisches Symptom ist der Kayser-Fleischersche Cornealring zu nennen, ein graugrüner oder braungrüner Ring in der Cornea, der durch Kupferablagerungen in der Descemetschen Membran bedingt ist.

Dieses Symptom kann in Frühstadien jedoch fehlen oder nur sehr schwach ausgeprägt sein, so daß er nur mittels Spaltlampenuntersuchung zu erkennen ist (32, 64).

Das Manifestationsalter der Erkrankung ist unterschiedlich und liegt außer bei der von SCHREIER (56) beschriebenen frühkindlichen Form meist am Ende des ersten oder am Anfang des zweiten Lebensdezenniums (7). Ohne Therapie ist der Verlauf durch schubweise Verschlechterung mit gelegentlichen Remissionen gekennzeichnet.

Der Tod tritt meist im Zustand der Decerebration ein. In manchen Fällen kommt es infolge der sich langsam über eine relativ symptomarme Zellverfettung entwickelnden Lebercirrhose ad exitum (8).

d) Laborbefunde

Infolge des Fehlens oder der erheblichen Verminderung von Coeruloplasmin ist der Kupferspiegel im Blut gewöhnlich erniedrigt (3), obwohl das locker an Albumin gebundene Kupfer um ein Mehrfaches erhöht ist.

Die Kupferausscheidung im Urin ist deutlich erhöht (13, 3). Außerdem findet sich im Harn meist eine pathologische Aminoacidurie (3, 13, 16, 57, 74), die der bei einer Bleivergiftung vorkommenden ähnelt (7). Auch eine Glucosurie sowie Phosphaturie wurden beschrieben (2, 7). Die Nierenstörungen sind vermutlich eine Folge der durch die erhöhte Kupferausscheidung bedingten Schädigung der Tubuli (5, 15). Bei der Leberbiopsie zeigt sich eine Verfettung und portale Fibrose, in späteren Stadien kommt es zu einer postnekrotischen Cirrhose. Im Unterschied zu anderen Cirrhoseformen ist die beim Morbus Wilson durch fettige Metamorphose und sogenannte ausgebuchtete

Kerne gekennzeichnet (58). Der Kupfergehalt der Leber stark erhöht (13). Trotzdem bleiben die üblichen laborklinischen Leberfunktionsproben besonders bei der cerebralen Erscheinungsform oft über lange Zeit unauffällig (61).

e) Therapeutische Möglichkeiten

Seit der Einführung des Komplexbildners BAL (Dimercaprol) in die Therapie des Morbus Wilson durch CUMINGS (17) im Jahre 1948 stehen uns auf Grund der Affinität der Schwermetallionen zu SH-Gruppen Möglichkeiten zur Verfügung, die pathologische Ablagerung von Kupfer in den Geweben zu verhindern und bereits abgelagertes Kupfer zum großen Teil wieder auszuschwemmen. Das BAL führte jedoch häufig zu Nebenerscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen und lokalen Reizerscheinungen an der Injektionsstelle (34, 36).

Es wurde deshalb im Jahre 1956 von WALSHE (69) durch den Komplexbildner Penicillamin (β - β -Dimethylcystein), einem Spaltprodukt des Penicillins ersetzt, das durch seine Sulfhydrylgruppe ebenfalls eine spezifische Affinität zu Schwermetallen hat, die es in Chelatform aufnimmt und durch die Nieren aus dem Körper ausscheidet.

Das zunächst verwendete d,l-Penicillamin zeigte aber ebenfalls stärkere Nebenerscheinungen. Man gebraucht deshalb heute allgemein das als Metalcaptase [®] im Handel bekannte d-Penicillamin (51, 72). Die Therapie mit d-Penicillamin führt allerdings zu einem Vitamin B₆-Mangelzustand, der jedoch durch Gaben von 100 mg Vit. B₆/die ausgeglichen werden kann (28).

Durch Gaben von Kaliumsulfid läßt sich die Resorption von Kupfer im Darm erheblich reduzieren (11).

Da sich die Wirkung dieser therapeutischen Maßnahmen jedoch nicht auf das Kupfer beschränkt, wird eine Kompensation durch einen Cocktail mit Spurenelementen, der an einem behandlungsfreien Tag zu geben ist, erforderlich.

Nahrungsmittel mit besonders hohem Kupfergehalt, z.B. Kakao, Nüsse, Bohnen, getrocknete Linsen und Erbsen sowie Leber und Hirn sollten darüberhinaus von Wilson-Kranken gemieden werden (51).

Mit Hilfe dieser Therapie gelingt es, einen Großteil des in

den Geweben abgelagerten Kupfers auszuschwemmen und eine weitere Kupferablagerung zu vermeiden (35, 51, 54, 70, 72). Die Therapie muß konsequent durchgeführt und durch wiederholte Untersuchungen der Kupferausscheidung nach kurzfristiger Unterbrechung der Therapie kontrolliert werden (71). Die Besserung der klinischen Symptome hängt weitgehend davon ab, in welchem Zeitpunkt der Erkrankung die Behandlung einsetzte und wie weit es schon zu irreversiblen Gewebsschädigungen gekommen ist (26, 58, 62).

III. KRANKENGUT

a) Beschreibung des Krankheitsverlaufs einer an Morbus Wilson erkrankten Patientin

In der Familienanamnese waren psychopathologische Auffälligkeiten nicht bekannt. Schwangerschaftsverlauf, Geburt und frühkindliche Entwicklung waren unauffällig.

Die Patientin wurde mit 6 Jahren eingeschult und kam zunächst, etwa bis zum 12. Lebensjahr, gut in der Schule mit. Geistige und auch körperliche Entwicklung waren bis zu diesem Zeitpunkt unauffällig.

Im Alter von 12 Jahren erlitt die Patientin bei einem Unfall in der Schule eine Gehirnerschütterung. Da R. B. in der darauffolgenden Nacht erbrach, wurde eine 6-wöchige Bettruhe angeordnet. Die Patientin schien sich jedoch von diesem Unfall nicht so recht zu erholen. Sie fühlte sich elend und abgeschlagen, litt unter häufigen Schwindelanfällen und blieb deshalb ein halbes Jahr der Schule fern. Danach wurde sie in die "Oberschule Wissenschaftlicher Zweig" eingeschult. Die Schwindelanfälle bestanden unverändert, außerdem stellten sich Schlaflosigkeit, Erschöpfungszustände und Kopfschmerzen ein.

R. B. erschien körperlich erheblich geschwächt.

In der Schule ließen ihre Leistungen deutlich nach, so daß sie nach einem halben Jahr von der Schule genommen werden mußte und Hausunterricht erhielt, der bis zu ihrem 16. Lebensjahr fortgesetzt wurde.

Das Krankheitsbild wurde zunächst als überwiegend psychogen angesehen. Eine deshalb eingeleitete psychotherapeutische Behandlung mußte jedoch nach einem Vierteljahr wegen Erfolglosigkeit abgebrochen werden.

R. B. hatte damals geäußert, sie sei zu nichts nutze und allen anderen nur im Wege. Eigentliche depressive Verstimmungszustände bestanden jedoch nicht.

Im Jahre 1952 kam R. B. zur Durchuntersuchung in eine Kinderklinik. Dort wurde eine Thrombasthenie diagnostiziert, und die bestehenden Beschwerden wurden auf Grund eines linksseitigen EEG-Befundes auf eine erlittene Contusio cerebri zurückgeführt.

1954 wurde der EEG-Befund bei einer Kontrolluntersuchung in derselben Klinik bestätigt. Außerdem zeigte die neurologische Untersuchung eine leichte striäre Symptomatik mit Steifheit des Ganges und Auffälligkeiten in der Mimik.

Das vielfältige Erscheinungsbild wurde jedoch wiederum als überwiegend psychogen gedeutet.

In der darauffolgenden Zeit fiel auf, daß R. B. in ihrer geistigen Entwicklung kaum noch Fortschritte machte. Mit 17 Jahren schickten die Eltern sie zu einer kunstgewerblichen Ausbildung in das Lettehaus. Dort wurde R. B. sehr bald wegen ihres Verhaltens auffällig. So stand sie z.B. öfters während des Unterrichts auf und lief im Klassenzimmer umher. Wenig später zeigten sich bei ihr deutliche Bewegungsstörungen. Ihre Hände fingen an zu zittern. Bald darauf wurde auch die Sprache undeutlicher. Die Eltern mußten sie deshalb nach einem Jahr aus dem Lettehaus nehmen. Seit Herbst 57 mußte man ihr auch beim Essen helfen, da ihre Hände zu sehr zitterten. Seit dieser Zeit las sie auch nichts mehr.

Im Januar 1958 wurde in der Nervenabteilung der Medizinischen Universitätsklinik in Heidelberg ein Morbus Wilson festgestellt. Wie aus dem dortigen Arztbericht hervorgeht, zeigte sich bei der Spaltlampenuntersuchung ein Kayser-Fleischer-scher Cornealring. Außerdem bestand eine extrapyramidale Symptomatik mit parkinsonistischen Erscheinungen: Eine ein-drucksvolle Ausdrucksverarmung der Motorik. Die Mimik war auf eine meist lächelnde Physiognomie eingeengt. Es fand sich ein grobschlägiger, rhythmischer Tremor des Kopfes und

der Arme. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Die Leberfunktionsproben waren normal. Die Patientin wurde mit Prohepar[®] und Artane[®] behandelt, worauf eine deutliche Besserung der Symptomatik eintrat.

Der Zustand der Patientin verschlechterte sich jedoch bald darauf wieder erheblich. R. B. habe wochenlang nur im Bett gelegen und konnte nicht mehr allein laufen.

Vom 28. 5. 1959 bis 21. 7. 1959 befand sich R. B. erstmals in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin.

Zu dieser Zeit zeigte sich bei ihr eine ausgesprochene lokomotorische Ataxie mit "Flügel schlagen" bei Willkürbewegungen im freien Raum sowie ein unregelmäßiger Tremor der rechteitigen Extremitäten, der bei Auflage der Glieder in choreiforme Bewegung, bei freier Bewegung in ballistische Schleuderbewegungen überging. Der Gang war breitbeinig und unsicher, die Sprache sehr langsam, etwas undeutlich und skandierend. Die Patientin verschluckte sich oft. Der Tonus der oberen Extremitäten war, rechts mehr als links, etwas erhöht im Sinne eines Rigors. Der Tonus der unteren Extremitäten war wegen der ständigen muskulären Unruhe nicht sicher zu prüfen. Die physiologischen Reflexe waren normal, seitengleich auslösbar. An pathologischen Reflexen fand sich lediglich ein positives Babinskisches Zeichen rechts. Psychisch bestand ein deutlicher Entwicklungsrückstand mit besonders auffälligen Störungen im affektiven Bereich. Ihre Denkinhalte entsprachen etwa denen eines 10 bis 12jährigen Mädchens. In ihrer gesamten geistigen Entwicklung wirkte sie infantil. Die Grundstimmung war leicht euphorisch. Sie war affektiv etwas eingeengt und nicht anhaltend modulierbar. Der Antrieb war deutlich gesteigert und recht ziellos.

R. B. wurde mit BAL behandelt. Ein sichtbarer klinischer Erfolg zeigte sich jedoch zunächst nicht. Die Dosierung sowie die unter der Therapie kontrollierten Kupfer-Ausscheidungswerte sind in Abbildung 1 dargestellt. Wie hieraus ersichtlich wird, kam es unter der Therapie mit BAL zu einem stärkeren Anstieg der Kupfer-Ausscheidung im Harn.

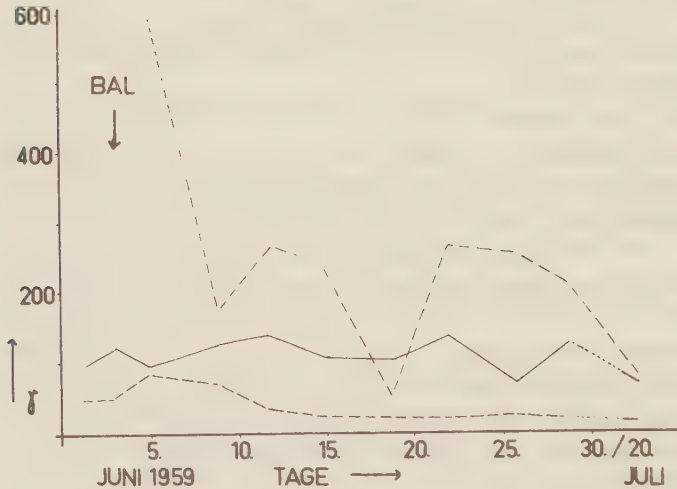


Abbildung 1

Kupfer-Konzentration im Serum und Kupfer-Ausscheidung im Harn unter der Therapie mit BAL (bei der Pat. R. B.).

Vom 1. - 5. Juni wurden in absteigender Dosierung insgesamt 1500 mg BAL gegeben.

- Kupfer-Konzentration im Serum in Gamma%
- Kupfer-Konzentration im Harn in Gamma%
- .-.- Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma/die.

Vom 25. August 1959 bis 10. Oktober 1959 wurde R. B. erneut in derselben Klinik behandelt. Wie die Eltern berichteten, hatte sich der Zustand der Patientin nach der letzten Klinikentlassung deutlich gebessert. R. B. konnte wieder besser gehen. Die ständig einschließenden, unkoordinierten Bewegungen waren nicht mehr so stark. Auch ihr psychisches Verhalten hatte sich wesentlich gebessert.

Während des jetzigen Klinikaufenthaltes wurde eine Behandlung mit d,l -Penicillamin durchgeführt, die zu einer extremen Kupfer-Ausscheidung führte. Die Zusammenhänge sind in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Wie hieraus hervorgeht, erfolgte auf die Therapie mit d,l -Penicillamin sofort ein gewaltiger Anstieg der Kupfer-Ausscheidung. Nach Absetzen des Medikamentes fiel die Kupfer-Ausscheidung wieder auf die ursprünglichen Werte ab und erreichte nach kurzer Zeit sogar Normwerte. Im klinischen Bild trat jedoch keine Besserung auf.

Zur medikamentösen Einstellung mit Metalcaptase [®] (d-Penicillamin) und Kaliumsulfid wurde die Patientin vom 23. August 1963 bis 25. September 1963 erneut in derselben Klinik behandelt. Unter dieser Therapie wurde laufend die Kupfer-Ausscheidung im Urin bestimmt. Auch während der späteren ambulanten Weiterbehandlung wurde in Abständen von zunächst zwei Wochen, später von vier Wochen die Kupfer-Ausscheidung kontrolliert. Eine graphische Darstellung der Kupfer-Ausscheidung unter dieser Therapie zeigt die Abbildung 3. Wie hieraus hervorgeht, stiegen die Kupferwerte im Harn unter der Behandlung zunächst erheblich an, und blieben noch über längere Zeit erhöht.

Die Therapie mit Metalcaptase [®] und Kaliumsulfid wurde bis Mai 1965 fortgesetzt.

Während dieser Zeit besserte sich der Zustand der Patientin ganz erheblich. Etwa zwei Monate nach Klinikentlassung konnte R. B. wieder allein essen und verschluckte sich nicht mehr. Auch die Sprache wurde wesentlich deutlicher. Im Dezember 1963 konnte sie wieder ohne Unterstützung im Zimmer umhergehen und ging ab Juni 1964 auch wieder im Freien spazieren. Im Laufe des Sommers 1964 lernte sie wieder allein die Treppen herauf- und herunterzusteigen und begann im Haushalt zu

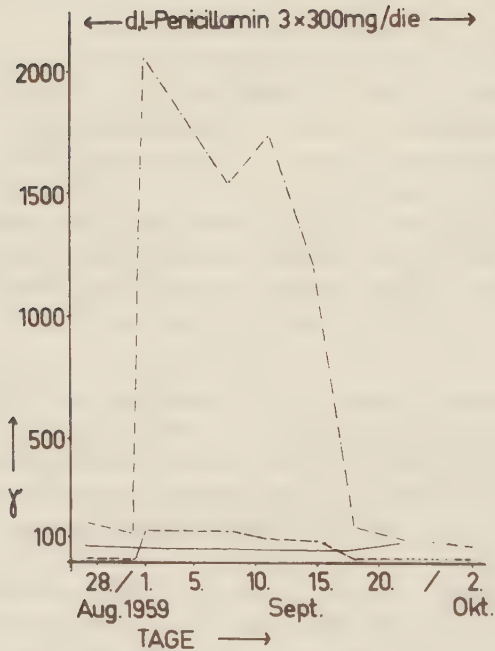


Abbildung 2

Kupfer-Konzentration im Serum und Kupfer-Ausscheidung im Harn unter der Therapie mit d,l-Penicillamin (Pat. R. B.).

Die Pat. wurde während der gesamten Zeit mit 3×300 mg d,l-Penicillamin tgl. behandelt.

- Kupfer-Konzentration im Serum in Gamma%
- Kupfer-Konzentration im Harn in Gamma%
- .-.- Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma/die.

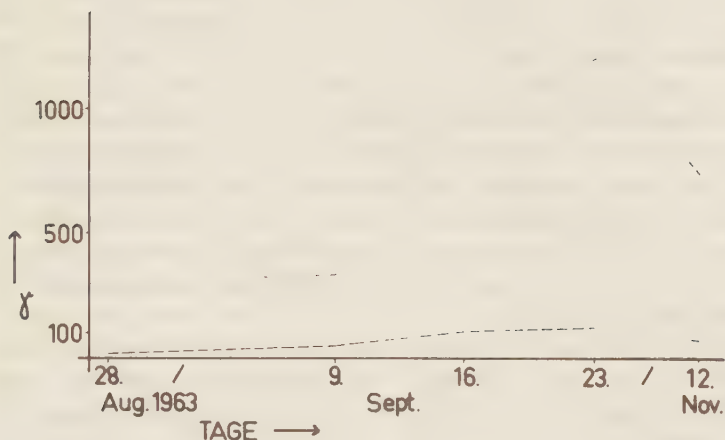


Abbildung 3

Kupfer-Ausscheidung im Harn unter der Therapie mit Metalcaptase[®] und Kaliumsulfid (Pat. R. B.). Am 2. 9. 63 wurden 2 x 2 Kps. Metalcaptase[®] sowie 2 x 1 Kps. Kaliumsulfid-Heyl[®] gegeben, ab 3. 9. 63 fortlaufend 3 x 2 Kps. Metalcaptase[®] und 3 x 1 Kps. Kaliumsulfid-Heyl[®].

----- Kupfer-Konzentration im Harn in Gamma%

-.-.-. Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma/die.

helfen. Etwa seit einem Jahr fängt sie an, wieder Bücher zu lesen, allerdings nur sehr einfache Kinderbücher. Sie konnte auch einer Unterhaltung sehr viel besser folgen.

Eine ambulante Nachuntersuchung der Patientin am 10. Dezember 1965 ergab folgenden Befund:

Die 26jährige R. B. machte einen ausgesprochen infantilen Eindruck. Sie wirkte freundlich, zugänglich und deutlich distanzlos. Ihre Stimmung erschien leicht euphorisch bei deutlicher Kritikunfähigkeit, insbesondere im Hinblick auf ihr Krankheitsgeschehen. Dabei war sie stolz auf jede wiedererlernte Fähigkeit und Leistung. Auffallend war ihre Einstellung zum Verlauf der Erkrankung. Sie protestierte lautstark, wenn man erwähnte, daß es ihr einmal schlechter gegangen sei, sie nicht habe laufen können und gefüttert werden mußte. Es ließ sich nicht eindeutig eruieren, wieweit dies auf eine echte Gedächtnislücke zurückzuführen ist oder nur als Ausdruck einer massiven Abwehrhaltung demgegenüber gewertet werden konnte.

Während der Untersuchung wurde deutlich, daß es ihr eine kindliche Freude bereitete, wenn sich jemand mit ihr beschäftigt, zumal sie den Ablauf der Untersuchungen bereits kannte und stolz und begeistert mitmachen konnte. Als sie einmal eine Aufforderung nicht sogleich verstand, wurde sie über ihr Versagen sofort mißlaunig. Bei der Prüfung der groben Kraft versuchte R. B. in kindlicher Weise einen kleinen Ringkampf mit dem Untersucher. Während der Unterhaltung widmete sie sich zwischendurch immer wieder einer Handarbeit, die sie relativ geschickt auszuführen imstande war und voller Stolz demonstrierte.

Der Grundantrieb der Patientin erschien deutlich erhöht, ihre Konzentrationsfähigkeit und Ausdauer waren sehr gering. Ihre Stimmung wurde von kritiklos-euphorischer Fröhlichkeit beherrscht.

Die Patientin war im Hinblick auf Zeit, Ort und zur Person voll orientiert, ein Anhalt für eine Bewußtseinsbeschränkung fand sich nicht. Auch die Wahrnehmungsfunktionen waren offenbar ungestört. Die Merkfähigkeit erschien ebenfalls nicht beeinträchtigt, hingegen zeigten sich in den Gedächtnisleistungen, insbesondere im Bereich des Altgedächtnisses

erhebliche Lücken. Ihr Gedankenablauf war formal und inhaltlich geordnet. Die Intelligenzleistungen waren jedoch erheblich im Sinne einer Demenz verändert. So konnte die Patientin z.B. einfache Additionsaufgaben (etwa $13 + 7$) nur durch lautes Weiterzählen lösen.

Bei der neurologischen Untersuchung fielen zunächst das gelegentliche Grimassieren, sowie die etwas ataktischen, ausfahrenden Bewegungen der Arme auf. Der Gang war sicher, jedoch etwas breitbeinig und ausfahrend. Der Blindgang war ebenfalls sicher.

Die weiteren Koordinationsprüfungen ergaben rechts einen sicheren, links einen etwas unsicheren Fingernaseversuch. Der Fingerfingerversuch war relativ sicher, jedoch durch einen mittelschlägigen leichten Intentionstremor etwas gestört. Der Kniehackenversuch war beiderseits unsicher, links mehr als rechts. Die Diadochokinese war beiderseits erheblich verlangsamt. Der Rombergsche Versuch war unauffällig. Im Bereich der Hirnnerven zeigte sich eine mangelnde Konvergenzfähigkeit, auch war der Blick nach rechts etwas eingeschränkt. Die Pupillen waren rund, seitengleich und reagierten prompt auf Licht. Es fand sich ein beiderseits ausgeprägter Kayser-Fleischerscher Cornealring. Das Gaumensegel stand in Ruhe rechts etwas höher als links, wurde jedoch bei Innervation seitengleich gehoben.

Die Sprache war skandierend, jedoch deutlich. Weitere Ausfälle im Bereich der Hirnnerven fanden sich nicht. Während der Brachioradialreflex seitengleich auslösbar war, waren der Bicepsreflex und Tricepsreflex rechts etwas stärker auslösbar als links. Der Trömmersche Reflex war beiderseits positiv. Die cutanen BDR waren in allen Etagen beiderseits nur sehr schwach auslösbar, die muskulären BDR beiderseits positiv.

Im Bereich der unteren Extremitäten war der Quadricepsreflex beiderseits lebhaft, links etwas stärker als rechts. Der Triceps-surae-Reflex war seitengleich auslösbar.

Der Muskeltonus der Arme erschien nicht erhöht, während er in den unteren Extremitäten wegen dauernder aktiver Anspannung nicht sicher prüfbar war.

Die grobe Kraft aller Extremitäten schien nicht eingeschränkt.

Atrophien und Störungen der Sensibilität fanden sich nicht. Die interne Untersuchung ergab außer einem leisen, systolischen Herzgeräusch keine Besonderheit. Leber und Milz waren nicht palpabel. Der Blutdruck betrug 105/80 mm Hg. Insgesamt zeigte sich also unter der Behandlung mit Metal-capase[®] und Kaliumsulfid eine erhebliche Besserung, die unter weiterer Therapie offenbar auch anhält.

b) Beschreibung der Krankheitsbilder der untersuchten neurologisch-psychiatrisch auffälligen Kinder

Wir untersuchten 177 neurologisch-psychiatrisch auffällige Kinder (123 Jungen und 54 Mädchen). Die ungleiche Geschlechtsverteilung entspricht etwa derjenigen einer Jugendpsychiatrischen Klinik. Sie ist wohl nur zum Teil auf die größere Anfälligkeit des Gehirns bei männlichen Säuglingen und Kleinkindern, zum größeren Teil aber wohl auf die ~~erhöhte Toleranzbreite~~^{erhöhte Toleranz} zurückzuführen, die den in ihrer psychischen Entwicklung gestörten Mädchen wegen ihrer geringeren Neigung zur Aggressivität und Expansivität entgegengebracht wird.

159 dieser Kinder befanden sich zur Zeit der Untersuchungen in der Städtischen Klinik für Jugendpsychiatrie Wiesengrund, 17 waren im DRK-Kinderheim Dachsbau untergebracht. Ein Junge wurde zur ambulanten Untersuchung in der Jugendpsychiatrischen Beratungsstelle des Bezirksamtes Reinickendorf im "Wiesengrund" vorgestellt. Die untersuchten Kinder waren im Alter von 2 bis 16 Jahren.

Da in der jugendpsychiatrischen Diagnostik und Begutachtung eine mehrdimensionale Betrachtungsweise unerlässlich erscheint, ist es kaum möglich, eine einfache, numerische Darstellung der Diagnosen aller untersuchten Kinder zu geben, ohne jede Diagnose im einzelnen zu nennen.

Wir haben deshalb versucht, den im klinischen Erscheinungsbild vorherrschenden Aspekt der Gesamtdiagnose zur Übersichtsdarstellung heranzuziehen und die daneben bestehenden Symptomgruppen, sowie die kausalen Zusammenhänge, soweit sie bekannt sind, nur in ihrem zahlenmäßigen Anteil wiederzugeben. Hierbei lassen sich jedoch Überschneidungen und eine gewisse Subjektivität in der Darstellung nicht immer völlig vermeiden.

Bei den 123 Jungen handelte es sich in 51 Fällen um eine Debilität. Daneben bestanden bei diesen 51 Kindern in 10 Fällen Verhaltensstörungen stärkeren Ausmaßes, bei 3 Kindern eine überwiegend milieubedingte Schädigung, während ein Junge eine deutliche neurotische Symptomatik bot. Ein zusätzliches Anfallsleiden fand sich in einem Fall. Außerdem zeigten 8 dieser Kinder eine stärkere motorische Unruhe, während bei einem Jungen der Grundantrieb deutlich herabgesetzt war. Bei 7 Kindern bestand neben der Debilität eine psychische Retardierung. Ein Junge zeigte zusätzlich eine stärkere Retardierung der Sprachentwicklung, während ein weiterer außerdem eine Aphasie und Apraxie aufwies.

Die Genese der Störungen konnte bei 10 Fällen in einer frühkindlichen, organischen Hirnschädigung vermutet werden. In 8 weiteren Fällen ließ sich eine Hirnschädigung sicher nachweisen, wobei die Ursache hierfür in vier Fällen bekannt war. Ein Anlageschaden wurde bei sechs weiteren Kindern vermutet, während bei zwei weiteren auf Grund der Anamnese und einer Vielzahl konstitutioneller Besonderheiten die Wahrscheinlichkeit hierfür sehr groß war. Bei den restlichen 25 Kindern war die Genese der Debilität nicht zu eruieren, sofern man nicht grundsätzlich einen Anlageschaden für jeden Fall annehmen will, bei dem sich eine organische Hirnschädigung nicht nachweisen läßt.

Weitere acht Jungen zeigten eine Oligophrenie vom Grade der Debilität-Imbezillität. Bei 2 dieser Kinder war eine organische Hirnschädigung zu vermuten, während sie bei einem weiteren Jungen nachgewiesen werden konnte. Hier war auch die Entstehungsursache bekannt. Bei zwei weiteren Jungen konnte mit großer Wahrscheinlichkeit ein Anlageschaden angenommen werden. Aus dieser Gruppe zeigte ein Kind außerdem eine latente Krampfbereitschaft, bei drei Patienten lag zusätzlich eine stärkere motorische Unruhe vor.

Bei 12 Jungen handelte es sich um eine Oligophrenie vom Grade der Imbezillität.

Bei sechs dieser Kinder konnte eine organische Hirnschädigung nachgewiesen werden, bei zwei weiteren war sie zu vermuten. Die Ursache für die Hirnschädigung war in einem Fall bekannt. Bei drei weiteren Jungen ließ sich ein Anlageschaden vermuten

der bei einem weiteren Kinde auf Grund anderer Anlage-Stigmata mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen war. Zusätzlich bestanden bei einem Jungen noch ausgeprägte Verhaltensstörungen, bei einem weiteren deutliche Verwahrlosungszüge, weiterhin ein Anfallsleiden und in einem Falle extrapyramidale Bewegungsstörungen. Eine stärkere motorische Unruhe wurde in vier Fällen beobachtet.

Bei 5 Jungen handelte es sich um eine Idiotie.

Hier konnte in drei Fällen eine organische Hirnschädigung nachgewiesen werden, wofür bei zweien die Entstehungsur-sachen bekannt waren. In den restlichen drei Fällen wurde ein Anlageschaden vermutet. Extrapyramidale Störungen sowie eine stärkere motorische Unruhe fanden sich zusätzlich bei einem Jungen.

Bei 6 Jungen diagnostizierten wir eine psychische Retardierung, wobei diese Diagnose für möglicherweise aufholbare Entwicklungsrückstände der psychischen Reife und nicht als Sammelbegriff aller Intelligenzdefekte verwendet wurde.

Unter diesen wurde in einem Falle eine organische Hirnschädigung nachgewiesen, einmal konnte eine anlagebedingte Störung auf Grund der Familienanamnese angenommen werden. Zusätzliche Verhaltensstörungen fanden sich bei zwei Kindern. Ein Junge zeigte außerdem eine stärkere motorische Unruhe.

Bei 3 der untersuchten Jungen bestand ein Anfallsleiden. In einem Fall lag außerdem eine stärkere motorische Unruhe vor, ferner eine Imbezillität sowie extrapyramidale Bewegungsstörungen. Die beiden anderen zeigten außerdem Verhaltensstörungen. Bei einem dieser beiden Jungen bestand eine organische Hirnschädigung, deren Ursache bekannt war.

Bei 2 weiteren Jungen stand die motorische Unruhe im Vordergrund, bei einem dieser beiden bestand zusätzlich eine stärkere Retardierung der Sprachentwicklung.

Bei 35 Jungen wurde das klinische Bild durch Verhaltensstörungen geprägt.

16 von diesen zeigten deutliche neurotische Züge, während bei fünf weiteren eine Verwahrlosungssymptomatik bestand. Als Ursache für die Verhaltensstörungen ließ sich bei vier

Jungen eine erhebliche Milieuschädigung nachweisen, bei einem Jungen war eine Anlageschädigung zu vermuten, während bei zwei weiteren eine organische Hirnschädigung mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden konnte.

Eine zusätzliche Debilität bestand bei neun dieser Jungen, in einem weiteren Fall eine Pseudodebilität.

Außerdem wurde 1 16jähriger Junge untersucht, der in der Jugendpsychiatrischen Beratungsstelle im "Wiesengrund" vorgestellt wurde. Hier handelt es sich um einen Patienten, der seit etwa zwei Jahren wegen eines Intentions-Tremors des rechten Armes nicht mehr schreiben kann. Er lernte danach zunächst mit der linken Hand schreiben, bis der Tremor vor etwa einem Jahr auch auf den linken Arm übergriff. Der Junge kann deshalb seit etwa einem Jahr die Schule nicht mehr besuchen. Die neurologischen Untersuchungen, einschließlich Pneumencephalogramm und Arteriographie, ergaben keine pathologischen Befunde. Die Schreibstörungen wurden deshalb als psychogen gedeutet. Da hier die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Morbus Wilson u.E. in besonderem Maße gegeben war, nahmen wir den Patienten mit in unsere Untersuchungsreihe hinein.

Bei den Mädchen handelt es sich in 13 Fällen um eine Debilität.

Zusätzlich bestanden hier in drei Fällen Verhaltensstörungen, bei einem Kinde eine stärkere Milieuschädigung, bei einem weiteren ein latentes Anfallsleiden und in einem Fall eine deutliche Verminderung des Grundantriebs. Ursächlich konnte bei zwei dieser Patientinnen eine organische Hirnschädigung vermutet werden, die bei drei weiteren Fällen nachzuweisen war. Bei drei Kindern dieser Gruppe wurde als Ursache ein Anlageschaden vermutet.

Bei 1 Mädchen bestand eine Oligophrenie vom Grade der Debilität-Imbezillität.

Hier konnte ein organischer Hirnschaden nachgewiesen werden.

Bei 16 Mädchen handelte es sich um eine Imbezillität.

Dabei war in vier Fällen ein frühkindlicher Hirnschaden anzunehmen, der sich in einem weiteren Falle nachweisen ließ.

Eine Anlageschädigung war in vier Fällen zu vermuten und in einem weiteren mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Ein Mädchen dieser Gruppe zeigte außerdem stärkere Verhaltensstörungen. Bei einem weiteren bestand ein latentes Anfallsleiden.

Eine Oligophrenie vom Grade der Imbezillität-Idiotie fand sich bei 4 Mädchen.

Bei diesen Kindern konnte in einem Fall eine organische Hirnschädigung nachgewiesen werden.

Bei 6 Mädchen handelte es sich um eine Idiotie.

Von diesen war in zwei Fällen eine organische Hirnschädigung nachzuweisen, für die auch die Entstehungsursache bekannt war.

Bei einem dieser Kinder bestand zusätzlich ein Anfallsleiden und in einem weiteren Fall eine stärkere motorische Unruhe.

Bei 2 Mädchen stand ein Anfallsleiden im Vordergrund.

Hier konnte in einem Fall eine frühkindliche Hirnschädigung nachgewiesen werden.

Bei 1 Mädchen bestanden deutliche extrapyramidale Bewegungsstörungen.

Eine frühkindliche Hirnschädigung war als Ursache zu vermuten.

3 weitere Mädchen wiesen eine stärkere motorische Unruhe auf. Von diesen bestand in einem Falle eine Debilität, in zwei Fällen eine Imbezillität.

Verhaltensstörungen standen bei 8 der untersuchten Mädchen im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes. Bei sechs dieser Kinder bestand außerdem eine Debilität. Zwei Kinder dieser Gruppe zeigten deutliche Verwahrlosungszüge.

IV. METHODIK DER DURCHGEFÜHRTEN LABORUNTERSUCHUNGEN

a) Blutentnahme

Das Blut wurde jeweils morgens vom nüchternen Patienten mit Hilfe von innen polierter V₂A-Stahlkanülen entnommen und in Plastikröhrchen eingefangen und zentrifugiert. Das Serum wurde bis zur Untersuchung bei 4° Celsius im Kühlschrank aufbewahrt.

Um durch Nahrungsaufnahme bedingte Differenzen zu vermeiden, wurden am Vortage der Untersuchungen Nahrungsmittel mit besonders hohem Kupfergehalt nach Möglichkeit weggelassen. Der Kupfergehalt des Serums und des Urins wurden jeweils vom gleichen Tage bestimmt.

b) Kupferbestimmung im Serum

Der Kupfergehalt des Serums wurde nach der von THOMPSETT (66) angegebenen Methode ohne Veraschung bestimmt.

Zur Enteiweißung wurden 6 ml Serum mit 18 ml Aqua dest. und 6 ml Trichloressigsäure (20%ig) versetzt.

Es wurde filtriert und zu 20 ml Filtrat (entsprechend 4 ml Serum) 2 ml Pyrophosphat (4%ig) und soviel Ammoniak (d 0,880) hinzugefügt, bis die Reaktion Lackmus-alkalisch war. Nach Zusatz von 0,5 ml Natrium-diäthyl-dithiocarbaminat (2%ige Lösung) und 5 ml Amylalkohol wurde verkorkt und kräftig durchgeschüttelt. Die Amylalkoholphase wurde durch Zentrifugieren geklärt und mit dem Photometer Eppendorf bei Filter 436 nm in einer Küvette von 1 cm Schichtdicke photometriert.

Die Berechnung erfolgte nach der Formel

$$\frac{(\text{Extinktion}_{\text{Analyse}} - \text{Extinktion}_{\text{Leerwert}}) \times \text{Faktor } 655,68}{\text{Gamma\% Kupfer im Serum}}$$

Dabei ist die $\text{Extinktion}_{\text{Leerwert}}$ 0,016.

Der Multiplikationsfaktor wurde ermittelt an Hand einer Eichkurve durch Untersuchungen einer Kupferstandard-Lösung nach der angegebenen Methode und Berechnung nach der Formel:

$$\frac{\text{Konzentration}_{\text{Standard}}}{\text{Extinktion}_{\text{Standard}}} = \text{Multiplikationsfaktor}$$

Auch wenn wir uns keines Fehlers bei der Durchführung unserer Bestimmungsmethoden bewußt sind, bleibt die Tatsache bestehen, daß die Werte höher liegen als die mit der sonst üblichen Routine-Methode ermittelten. Um aber unsere Werte mit den in der Literatur der letzten Jahre mitgeteilten besser

vergleichen zu können, haben wir zusätzlich 10 Seren sowohl mit der oben angegebenen Methode als auch mit der Methode und den Reagenzien der Fa. C. Boehringer & Söhne GmbH Mannheim untersucht.

Aus dem Vergleich der Werte beider Bestimmungsmethoden ergab sich für die der zunächst angewandten Methode ein Umrechnungsfaktor 0,63.

Mit diesem Faktor haben wir alle gefundenen Werte der Kupferkonzentration im Serum multipliziert.

Die Methode für die Kupferbestimmung im Serum mit Hilfe der Boehringer-Reagenzien wurde der Boehringer-Testfibel entnommen.

Prinzip: Nach Freisetzung des gebundenen Kupfers wird Serum mit Trichloressigsäure enteiweißt. Kupfer bildet unter den Testbedingungen mit Bathocuproin einen gefärbten Komplex, dessen Farbintensität der Kupferkonzentration proportional ist und zwischen 430 und 490 nm gemessen wird. Es werden folgende Lösungen verwendet:

- 1) Kupfer-Standard (200 µg Kupfer/100 ml)
- 2) Salzsäure (1 N HCl)
- 3) Trichloressigsäure (1,23 M Trichloressigsäure)
- 4) Chromogen (0,00053 M Bathocuproin-disulfonat; 3,3 M Acetat; 0,10 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$; 0,016 M p-Methylaminophenol)

2 ml Serum wurden mit 1 ml Salzsäure gemischt und 45 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. 1 ml Trichloressigsäure wurden hinzugefügt und nach erneutem Mischen 10 min zentrifugiert. 2 ml des Überstandes wurden abgegossen und mit 1 ml Chromogen vermischt, in Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke gegossen und bei der Wellenlänge 436 nm gegen Leerwert gemessen.

1 ml des beigefügten Kupfer-Standards wurden mit 0,5 ml Salzsäure vermischt, 45 min bei Raumtemperatur stehen gelassen, nach Mischung mit 0,5 ml Trichloressigsäure 10 min zentrifugiert, danach mit 1 ml Chromogen versetzt und die Extinktion wieder gegen Leerwert gemessen.

Die Berechnung erfolgte nach der Formel

$$\frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \times 200 = \text{Gamma\% Kupfer im Serum.}$$

c) Coeruloplasminbestimmung im Serum

Das Coeruloplasmin im Serum wurde nach der Methode von COLOMBO und RICHTERICH (15) enzymatisch untersucht, in einer Modifikation der von H. A. RAVIN (44) angegebenen Methode.

Prinzip: Das Coeruloplasmin katalysiert die Oxydation des farblosen p-Phenylendiamins (PPD) in einen purpurnen bis violetten Farbstoff. Der Vorgang wird photometrisch verfolgt. Der Leerwert wird durch Hemmung des Enzyms mit Natriumacid ermittelt.

Substratlösung: 35,7 mg p-Phenylendiamindihydrochlorid wurden in 25 ml Acetatpuffer gelöst.

(Acetatpuffer: 0,43 M, pH 5,65. Lösung a: 2,45 ml Eisessig/100 ml Aq. dest. Lösung b: 5,85 g Natriumacetat/100 ml Aq. dest. - 4,8 ml Lösung a und 45,2 ml Lösung b werden mit Aq. dest. auf 100 ml aufgefüllt. pH 5,60 - 5,65)

Die Lösung soll einen pH-Wert von 5,5 haben und muß evtl. durch einige Tropfen 0,1 N NaOH korrigiert werden.

Natriumacidlösung: 3,0 g Natriumacid/100 ml Aq. dest.
Zur Bestimmung wurden die beiden folgenden Ansätze verwandt:

1) Für die Analyse:

1,0 ml Substratlösung und 0,02 ml Serum

2) Für den Leerwert:

1,0 ml Substratlösung, 0,2 ml Natriumacid und
0,02 ml Serum.

Beide Ansätze wurden 15 min bei 37°C inkubiert. Danach wurden dem Ansatz für die Analyse ebenfalls 0,2 ml Natriumacid zugesetzt.

Die Extinktionen beider Ansätze wurden im Photometer Eppendorf bei Filter 436 nm gegen Wasser abgelesen.

Die Berechnung erfolgte nach der Formel

$$(\text{Extinktion Analyse} - \text{Extinktion Leerwert}) \times 237$$

=

mg% Coeruloplasmin

d) Schwierigkeiten des Harnsammelns

Der Harn wurde über 24 Stunden in Plastikflaschen gesammelt. Da bei den jüngeren Kindern nicht in allen Fällen mit Sicherheit die 24-Stunden-Harnmenge bestimmt werden konnte, weil einige dieser Kinder nachts noch einnäßten, wurde in jedem Fall gleichzeitig die Kreatinin- und Kreatinausscheidung im Harn bestimmt. Es wurde somit möglich, neben der Kupferkonzentration im Harn und der Kupferausscheidung im 24-Stunden-Harn zusätzlich einen Vergleichswert zu erhalten, der besonders in den jüngeren Altersgruppen, wo die genannten Schwierigkeiten zur Bestimmung der genauen 24-Stunden-Harnmenge auftraten, als relativ zuverlässig anzusehen ist.

Um die Werte für die Gesamt-Kreatinin-Konzentration im Harn als Kontrollsystem für die Kupferausscheidung benutzen zu können, wurde jeweils der Quotient

$$\frac{\text{Kupfer-Ausscheidung (Gamma)}}{\text{Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung (g)}} \text{-----} \text{errechnet.}$$

Wie sich aus den Untersuchungen ergab, lag dieser Quotient bei den meisten Kindern (bei 79,1 %) zwischen 20 und 60. Wir führten deshalb bei allen Kindern, bei denen der Quotient außerhalb dieses angegebenen Normbereiches lag, eine Kontrolluntersuchung durch. Insgesamt wurden 27 Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt, 20 in der Jungen- und 7 in der Mädchengruppe.

e) Kreatinin- und Kreatin-Bestimmung im Harn

Die Kreatinin-Konzentration im Harn wurde nach der Methode von POPPER und MANDEL (42) in der Modifikation v. REHRENS bestimmt. Zugrunde liegt die JAFFE-sche Reaktion, bei der Kreatinin mit Pikrinsäure in alkalischer Lösung eine Verbindung von rotbrauner Farbe eingeht.

Die Kreatin-Konzentration im Harn wurde nach KANIG (29) bestimmt.

f) Kupferbestimmung im Harn

Die Bestimmung der Kupferkonzentration im Harn erfolgte nach der von EDEN und GREEN (20) angegebenen Methode. Alle Untersuchungen wurden mit doppeltem Ansatz durchgeführt, und es wurde jeweils der Mittelwert errechnet. 50 ml Harn wurden in einem Kjeldahl-Kolben mit 3 ml Salpetersäure versetzt und bei etwa 280°C verdampft bis ein Volumen von etwa 2 ml erreicht war. Nach Entfernung des Brenners und Abkühlen wurden 1 ml konz. Schwefelsäure, 3 ml Perchlorsäure (ca. 70%ig) und 3 ml Salpetersäure (mind. 65%ig) zugegeben, worauf die Veraschung weitergeführt wurde, bis weiße Salze zurückblieben. Diese wurden mit 20 ml Aqua bidest. überspült. Zu den 20 ml Flüssigkeit wurden 2 ml Natriumpyrophosphat und soviel Ammoniak gegeben, bis die Reaktion Lackmus-alkalisch war. Nach Zusatz von 0,5 ml Natrium-diäthyl-dithiocarbaminat (2%ige Lösung) und 5 ml Amylalkohol wurde verkorkt und kräftig durchgeschüttelt. Die Amylalkoholphase wurde durch Zentrifugieren geklärt und mit dem Photometer Eppendorf bei Filter 436 nm in Küvetten von 1 cm Schichtdicke photometriert.

Die Berechnung erfolgte nach der Formel

$$(\text{Extinktion}_{\text{Analyse}} - \text{Extinktion}_{\text{Leerwert}}) \times 78,68$$

=

Gamma% Kupfer.

Die Extinktion_{Leerwert} ist 0,016. Der Multiplikationsfaktor wurde ermittelt an Hand einer Eichkurve durch Untersuchungen einer Kupferstandard-Lösung nach der angegebenen Methode und Berechnung nach der Formel

Konz. Standard / Extinkt. Standard = Multiplikationsfaktor.

g) Berechnung der Standardabweichungen

Die Berechnung der Standardabweichungen erfolgte nach der Formel

$$\text{sigma} = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n}}$$

wobei σ = Standardabweichung
 x = Abweichung des Einzelwertes vom arithmetischen Mittel
und n = Anzahl der Werte bedeuten.

V. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

Bei den oben beschriebenen 177 Kindern (123 Jungen und 54 Mädchen) wurden nach den angegebenen Methoden der Kupfergehalt des Serums sowie die Kupfer-Konzentration und -Ausscheidung im Harn untersucht.

Zusätzlich wurden 27 Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt (s. Kap. Methodik S. 27). Da die Ergebnisse dieser Wiederholungsuntersuchungen nicht wesentlich von den zunächst gefundenen Werten abwichen, wurde im folgenden auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.

Insgesamt wurden also 204 Untersuchungen durchgeführt: 143 bei Jungen und 61 bei Mädchen.

Kupferkonzentration im Serum:

Bei der Bestimmung der Kupferkonzentration im Serum wurde bei allen 203 Untersuchungen ein Mittelwert von 121 γ Cu gefunden. Der Maximalwert betrug 222 γ Cu, der Minimalwert 82 γ Cu (bei einem Mädchen konnte aus technischen Gründen bei der Wiederholungsuntersuchung die Kupferkonzentration im Serum nicht bestimmt werden).

Untersucht man die Ergebnisse für Jungen und Mädchen getrennt, so erhält man in der Jungen-Gruppe bei allen 143 durchgeführten Untersuchungen einen Mittelwert von 122 γ Kupfer, bei einem Maximum von 222 γ Kupfer und einem Minimum von 82 γ Kupfer. Beide Extremwerte aller Untersuchungen finden sich also in der Jungengruppe.

Für die Jungengruppe sind die Extrem- und Mittelwerte sowie die Anzahl der Untersuchungen, nach Jahrgängen aufgeteilt, in Tabelle 1 aufgeführt.

In der Mädchen-Gruppe ergab sich bei den insgesamt 60 Untersuchungen ein Mittelwert von 118 γ Kupfer bei einem Maximum von 167 γ Kupfer und einem Minimum von 82 γ

Kupfer. Während der Minimalwert hier also etwa dem der Jungengruppe entspricht, liegt der Maximalwert deutlich niedriger als dort. Für die Mädchengruppe sind die Extrem- und Mittelwerte sowie die Anzahl der Untersuchungen, nach Jahrgängen aufgeteilt, in Tabelle 2 wiedergegeben.

Sowohl in der Jungen- als auch in der Mädchengruppe zeigt sich eine gewisse Altersabhängigkeit insofern, als mit zunehmendem Lebensalter eine geringe Tendenz zum Absinken der Werte deutlich wird. Zur besseren Übersicht wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen aller Untersuchungsergebnisse, nach Jahrgängen aufgeteilt, in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Die zugehörigen Werte zeigt Tabelle 3.

Untersuchungen der Kupferkonzentration im Harn

Betrachten wir zunächst die Kupferkonzentration im Harn, so findet sich für alle 204 Untersuchungen ein Mittelwert von 4,4 Gamma% Kupfer, bei einem Maximum von 10,9 Gamma% Kupfer und einem Minimum von 0,6 Gamma% Kupfer.

Bei gesonderter Betrachtung dieser Werte für die Jungen- und Mädchen-Gruppe findet sich bei den Jungen für alle Untersuchungen ein Mittelwert von 4,5 Gamma% Kupfer bei einem Maximum von 10,9 Gamma% Kupfer und einem Minimum von 0,6 Gamma% Kupfer. Die Extremwerte aller 204 Untersuchungen liegen also auch hier in der Jungengruppe. Die Mittel- und Extremwerte sowie die Anzahl der Untersuchungen sind für die einzelnen Jahrgänge in Tabelle 4 wiedergegeben.

In der Mädchengruppe ergeben alle 61 Untersuchungen einen Mittelwert von 4,3 Gamma% Kupfer bei einem Maximum von 9,3 Gamma% Kupfer und einem Minimum von 2,2 Gamma% Kupfer. Eine Aufteilung der Mittel- und Extremwerte nach Jahrgängen getrennt ist für die Mädchengruppe in Tabelle 5 dargestellt. Ein eindeutiger Geschlechtsunterschied in der Kupferausscheidung im Harn kann auf Grund der hier dargestellten Ergebnisse nicht angenommen werden, auch läßt sich eine deutliche Altersabhängigkeit der Werte weder bei der Jungen- noch bei der Mädchengruppe finden.

Auch für die Kupferkonzentration im Harn wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen zur besseren Übersicht, für

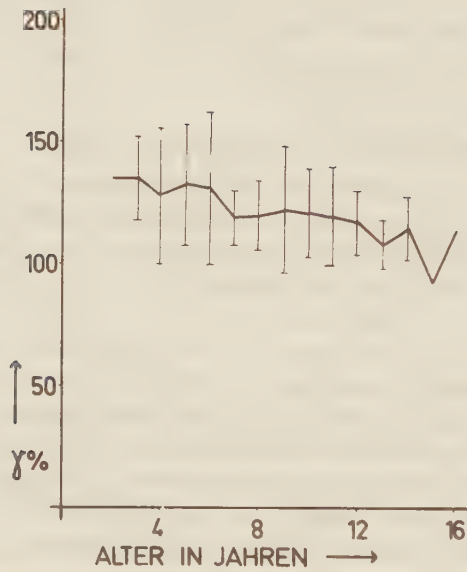


Abbildung 4

Kupfer-Konzentration im Serum in Gamma%.
Mittelwerte und ihre Standardabweichungen
in den einzelnen Altersgruppen.

Jungen und Mädchen gemeinsam, in Abbildung 5 dargestellt. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 6 wiedergegeben.

Feststellung der 24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung im Harn

Auf Grund der Kupfer-Konzentrationswerte im Harn wurden für die jeweilige Tages-Urinmenge folgende Kupfermengen ermittelt:

Für alle 204 Untersuchungen errechnete sich ein Mittelwert der Tages-Kupfer-Ausscheidung von 20,0 Gamma Kupfer/die bei einem Maximum von 65,4 Gamma Kupfer/die und einem Minimum von 1,3 Gamma Kupfer/die. Betrachten wir diese Ergebnisse für Jungen und Mädchen getrennt, so findet sich in der Jun-
gengruppe für alle 143 Untersuchungen ein Mittelwert von 20,4 Gamma Kupfer/die bei einem Maximum von 65,4 Gamma Kupfer/die und einem Minimum von 1,3 Gamma Kupfer/die. Die Extremwerte betreffen also auch hier ausschließlich die Jungengruppe. Die Mittel- und Extremwerte in den einzelnen Jahrgängen gibt die Tabelle 7 wieder. Es zeigt sich hier, daß der jeweilige Durchschnittswert mit zunehmendem Alter ansteigt. Lediglich in der Gruppe der 14jährigen fällt dieser Wert stärker ab, was jedoch einen Zufallsbefund darstellen kann, da in dieser Altersgruppe nur zwei Untersuchungen vorliegen.

In der Mädchengruppe beträgt der Mittelwert aller 61 Untersuchungen 18,9 Gamma Kupfer/die. Er liegt somit etwas niedriger als der entsprechende Wert in der Jungengruppe. (20,4 Gamma Kupfer/die). Der Maximalwert beträgt hier 46,2 Gamma Kupfer/die, der Minimalwert 4,5 Gamma Kupfer/die. Auch hier zeigt sich, wie schon bei den Jungen, eine deutliche Anstiegstendenz der Werte mit zunehmendem Alter. Die Mittel- und Extremwerte für die einzelnen Jahrgänge sind in Tabelle 8 wiedergegeben.

Die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der einzelnen Jahrgänge zeigt für Jungen und Mädchen gemeinsam die Tabelle 9. Die entsprechenden Werte sind in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

Um für die Kupfer-Ausscheidung einen Vergleichswert zu erhalten, wurde bei allen Harnuntersuchungen gleichzeitig die Gesamt-Kreatinin-Konzentration bestimmt. Hier seien zunächst

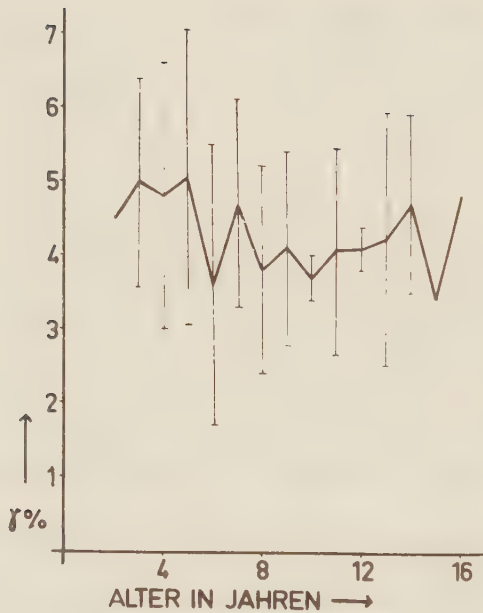


Abbildung 5

Kupfer-Konzentration im Harn in Gamma%.
Mittelwerte und ihre Standardabweichungen
in den einzelnen Altersgruppen.

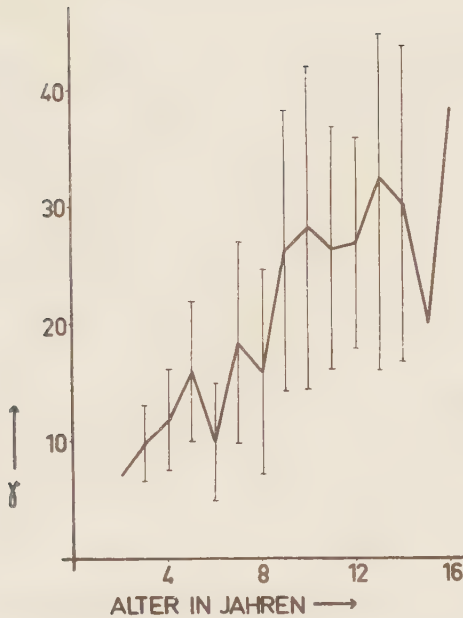


Abbildung 6

24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma.
Mittelwerte und ihre Standardabweichung in den
einzelnen Altersgruppen.

die Kreatin- und Kreatinin-Konzentrationen gesondert dargestellt.

Bestimmungen der Kreatin-Konzentration im Harn

Der Mittelwert aller 204 Untersuchungen betrug für die Kreatin-Konzentration im Harn 21,7 mg %. Die Extremwerte betrugen 188,89 mg %, bzw. 0,0 %. Die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen aller Untersuchungen zeigt, nach Jahrgängen aufgegliedert, die Abbildung 7. Die entsprechenden Werte gibt die Tabelle 12 wieder.

In der Jungengruppe ergaben alle 143 Untersuchungen einen Mittelwert von 21,47 mg % bei einem Maximum von 188,89 mg % und einem Minimum von 0,0 mg % Kreatin. Die Mittel- sowie Extremwerte der einzelnen Jahrgänge sind in Tabelle 10 wiedergegeben. Wie hieraus ersichtlich wird, fallen die Mittelwerte in den höheren Altersklassen deutlich ab. Diese Tendenz ist etwa vom 8. Lebensjahr an besonders ausgeprägt. Bei der Betrachtung der Maximalwerte erscheint dieser Abfall noch hervorstechender, während die Minima in allen Altersklassen nur relativ wenig variieren.

Bei den Mädchen ergab sich für alle 61 Untersuchungen ein Mittelwert von 22,24 mg % bei einem Maximum von 74,46 mg % und einem Minimum von 0,14 mg %. Die Mittel- und Extremwerte in den einzelnen Jahrgängen sind in Tabelle 11 wiedergegeben.

Bestimmungen der Kreatinin-Konzentration im Harn

Der Mittelwert für die Kreatinin-Konzentration im Harn lag für alle Untersuchungen bei 107,21 mg % Kreatinin. Das Maximum betrug 281,96 mg %, das Minimum 37,53 mg % Kreatinin. Beide Extremwerte fanden sich in der Jungengruppe.

Die Kreatinin-Konzentration ist jedoch ebenso wie die Kreatinkonzentration deutlich altersabhängig, so daß die generellen Durchschnittswerte nur von geringem Aussagewert sind.

In der Jungengruppe lag der Mittelwert aller Untersuchungen bei 110,18 mg % Kreatinin. Die Mittel- und Extremwerte sind, nach Jahrgängen aufgeteilt, in Tabelle 13 wiedergegeben. Wie hieraus ersichtlich wird, steigen die Durchschnittswerte mit

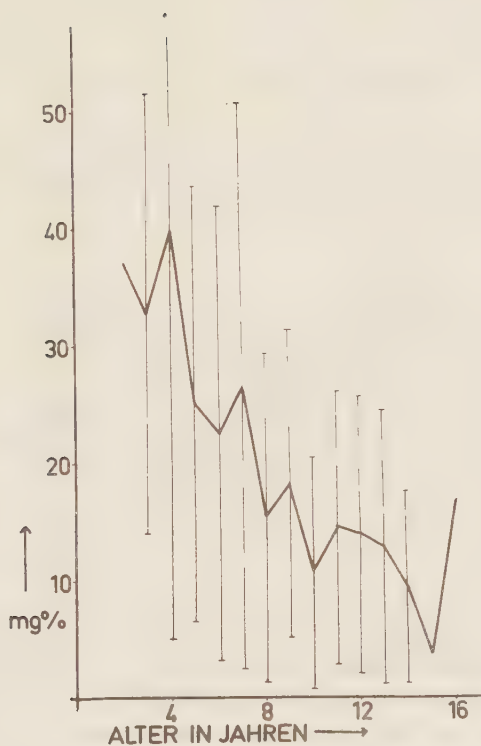


Abbildung 7

Kreatin-Konzentration im Harn in mg %.
Mittelwerte und ihre Standardabweichungen
in den einzelnen Altersgruppen.

zunehmendem Lebensalter an. Dieser Anstieg wird etwa vom 10. Lebensjahr an besonders deutlich.

Bei der Mädchengruppe betrug der Durchschnittswert 100,26 mg % Kreatinin bei einem Maximalwert von 203,49 mg % und einem Minimum von 40,15 mg %. Eine Aufgliederung der Mittel- und Extremwerte für die einzelnen Jahrgänge gibt die Tabelle 14 wieder. Auch hier zeigt sich, wie in der Jungengruppe, ein Anstieg der Durchschnittswerte mit zunehmendem Lebensalter.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen aller Untersuchungen sind, nach Jahrgängen unterteilt, in Abbildung 8 dargestellt. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 15 angegeben.

Kupfer-Ausscheidung/Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung

Hier betrug der Mittelwert aller Untersuchungen 38,1.

Für die Jungengruppe sind die Mittel- und Extremwerte, nach Jahrgängen aufgegliedert, in Tabelle 16 wiedergegeben. Der Mittelwert für die gesamte Jungengruppe betrug 38,1.

Für die Mädchengruppe sind die entsprechenden Werte in Tabelle 17 zusammengestellt. Der Mittelwert in der Mädchengruppe beträgt 38,2.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen aller Untersuchungen sind, nach Jahrgängen aufgegliedert, in Abbildung 9 dargestellt. Die entsprechenden Werte enthält die Tabelle 18. Wie hieraus ersichtlich wird, zeigen die Werte eine leicht abfallende Tendenz. Dies ist darauf zurückzuführen, daß mit zunehmendem Alter der Kinder die Werte für die Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung etwas stärker ansteigen als die entsprechenden Werte für die Kupfer-Ausscheidung.

Coeruloplasmin-Bestimmungen

Bei allen Kindern, bei denen die Kupfer-Konzentration im Harn über 6 Gamma% Kupfer lag oder deren 24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung einen Wert über 35,5 Gamma Kupfer/die ergab bzw. deren Ausscheidungs-Quotient (Kupfer in Gamma/Gesamt-Kreatinin in g) über 60 lag, wurde, soweit die betreffenden

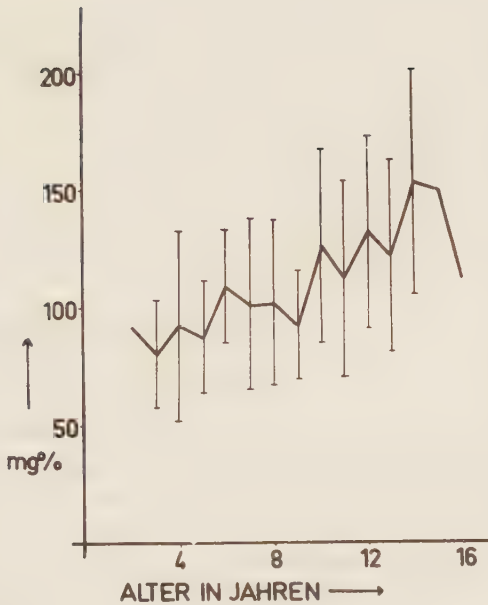


Abbildung 8

Kreatinin-Konzentration im Harn in mg %.
Mittelwerte und ihre Standardabweichungen
in den einzelnen Altersgruppen.

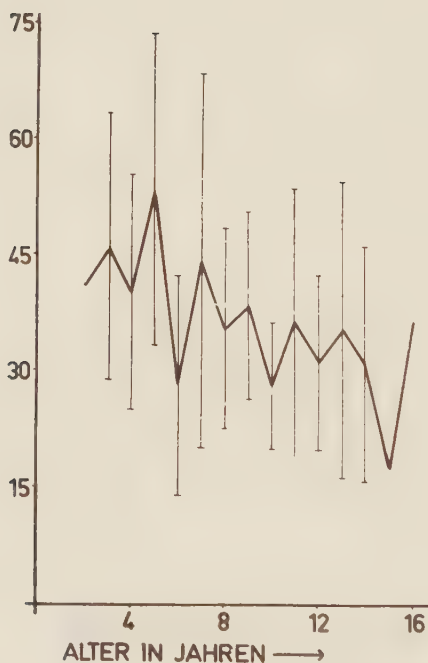


Abbildung 9

Quotient aus:

Kupferausscheidung im Harn in Gamma-----
Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung im Harn in g

Mittelwerte und ihre Standardabweichungen
in den einzelnen Altersgruppen.

Kinder noch erreichbar waren, zur Absicherung eine Coeruloplasmin-Bestimmung im Serum durchgeführt. Insgesamt wurde bei 37 Kindern (31 Jungen und 6 Mädchen) der Coeruloplasminspiegel bestimmt. Die einzelnen Werte sind in Abbildung 10 dargestellt.

Wie sich hier zeigt, liegen diese Werte bis auf drei Ausnahmen (2 Jungen und 1 Mädchen) zwischen 20 mg % und 40 mg % Coeruloplasmin. (Normalwert nach CARTWRIGHT und Mitarbeiter: 23 - 44 mg % (14)). Eine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit findet sich nicht. Der Mittelwert aller Untersuchungen beträgt 29,0 mg % Coeruloplasmin, der Mittelwert in der Jungengruppe beträgt 29,5 mg %, in der Mädchengruppe 26,3 mg %. Bei der geringen Zahl der Untersuchungen ist diese Differenz jedoch als Zufallsbefund zu betrachten. Die drei Werte außerhalb des oben genannten Bereiches betragen 45,0 mg %, 19,9 mg % und 19,7 mg % Coeruloplasmin.

VI. Diskussion der Ergebnisse

Serum-Kupfer-Untersuchungen

Bei den Kupfer-Untersuchungen im Serum fand sich bei allen Untersuchungen ein Mittelwert von 121 Gamma Kupfer/100 ml Serum. Die Extremwerte lagen bei 222 Gamma% Kupfer und 82 Gamma% Kupfer.

In der Literatur werden folgende Normalwerte genannt: BRENNER (10) gibt für die Altersgruppe vom 19. Lebensmonat bis zum 6. Lebensjahr einen Mittelwert von 145 Gamma% Cu an und für die Altersgruppe vom 7. - 13. Lebensjahr einen Mittelwert von 129 Gamma% Cu.

FANCONI (21) nennt für die Kinder einen Normbereich von 100 - 150 Gamma% Cu und BICKEL (8) gibt einen generellen Normbereich von 80 - 125 Gamma% Cu an.

Damit ergibt sich für alle untersuchten Fälle aus den Serum-Kupfer-Werten kein Anhalt für das Vorliegen eines Morbus Wilson.

Jedoch geben die Werte der Kupferkonzentration im Serum nur einen unsicheren Hinweis zum Ausschluß eines Morbus Wilson, da auch bei Patienten, die nachgewiesen an dieser Erkrankung

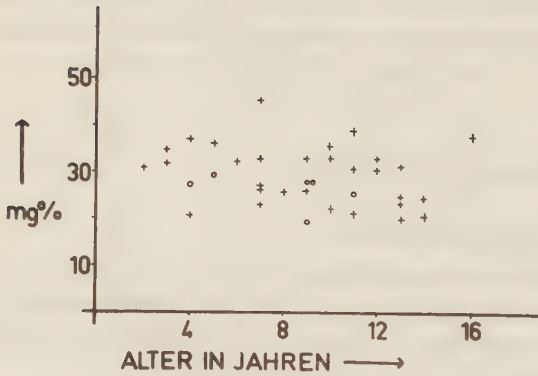


Abbildung 10

Coeruloplasmin-Werte im Serum in mg %.

+ bei Jungen

o bei Mädchen

leiden, die Kupfer-Werte im Serum nicht immer deutlich erniedrigt sind, wie es auch aus den graphischen Darst. der Kupfer-Werte bei der Pat. R. B. in Abb. 1 hervorgeht. Das leichte Absinken der Cu-Konz. im Serum mit zunehmendem Lebensalter, wie es die in der Lit. angegebenen Werte folgern lassen, wurde auch in unseren Untersuchungen deutlich.

Kupfer-Konzentration im Harn

Für die Kupfer-Konzentration im Harn wurde bei allen 204 Untersuchungen ein Mittelwert von 4,4 Gamma% Kupfer gefunden, wobei die Mittelwerte in der Jungen- und Mädchengruppe nur unwesentlich differierten (4,5 Gamma% Kupfer bei den Jungen und 4,3 Gamma% Kupfer bei den Mädchen).

Die Extremwerte dieser Untersuchungen lagen hier bei 10,9 Gamma% Kupfer und 0,6 Gamma% Kupfer.

CARTWRIGHT (13) gibt für Erwachsene eine Kupfer-Konzentration im Harn von 0 bis 25 Gamma% Kupfer an.

HESS und Mitarbeiter (10) stellten für zwei- bis dreijährige Kinder einen Normbereich von 10 bis 14 Gamma% Kupfer fest, während ROSS und RABINOWITSCH (10) für acht- bis siebzehnjährige einen Normbereich von 4 bis 52 Gamma% Kupfer angaben.

Vergleicht man diese in der Literatur angegebenen Normwerte mit den hier vorliegenden Ergebnissen, so zeigt sich, daß alle Werte innerhalb des von CARTWRIGHT angegebenen Normbereichs liegen und die von den anderen Autoren angegebenen Maximalwerte nicht überschreiten.

Da jedoch einige Extremwerte im oberen Bereich weit aus der hier gefundenen durchschnittlichen Schwankungsbreite von etwa 2,5 bis 6 Gamma% Kupfer herausfielen, wurde bei den Kindern, die eine Kupfer-Konzentration im Harn von über 6 Gamma% aufwiesen, zusätzlich die Coeruloplasmin-Konzentration im Serum bestimmt. Damit konnte unseres Erachtens mit ausreichender Sicherheit eine durch einen Morbus Wilson pathologisch erhöhte Kupfer-Konzentration im Harn ausgeschlossen werden. Die unteren Extremwerte des Harnkupfers blieben dabei unberücksichtigt, da sie zum Ausschluß einer Wilsonschen Erkrankung nicht von Belang sind.

24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung im Harn

Für die 24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung im Harn ergab sich bei allen Untersuchungen ein Mittelwert von 20,0 Gamma Kupfer/die bei einer ebenfalls nur geringen Differenz zwischen der Jungen- und Mädchengruppe (bei den Jungen 20,4 Gamma Kupfer/die, bei den Mädchen 18,9 Gamma Kupfer/die).

Die Extremwerte betrugen hier 65,4 Gamma Kupfer/die und 1,3 Gamma Kupfer/die.

Die in der Literatur angegebenen Normwerte beziehen sich meist auf Erwachsene: so geben HOLMBERG und LAURELL (zitiert nach BEARN und KUNKEL) (3) für Erwachsene einen Normbereich von 15,4 bis 80,6 Gamma Kupfer/die mit einem Mittelwert von 48 Gamma Kupfer/die an, während BICKEL und Mitarbeiter (6) eine obere Grenze von 26 Gamma Kupfer/die nennen. Für Kinder geben SASS-KORTSAK und Mitarbeiter (50) einen Normbereich von 11 bis 37 Gamma Kupfer/die an.

Die hier gefundenen Werte stellen, besonders in den älteren Jahrgängen, einen Übergang dar zwischen den von SASS-KORTSAK und Mitarbeitern für Kinder angegebenen Werten und dem Normbereich, den HOLMBERG und LAURELL für Erwachsene nennen. Da die Werte für die Kupfer-Ausscheidung in der Kindheit mit zunehmendem Alter ansteigen und die hier vorliegenden Untersuchungen auch Jugendliche bis zum 16. Lebensjahr umfaßten, entsprechen also die vorliegenden Ergebnisse im wesentlichen den in der Literatur angegebenen Normbereichen.

Es liegt lediglich ein Teil der Werte, besonders in den jüngeren Altersgruppen, unterhalb des von SASS-KORTSAK und Mitarbeitern angegebenen Normbereichs, was jedoch zum Ausschluß eines Morbus Wilson nicht von Belang ist.

Die überwiegende Zahl der hier gefundenen Werte (89,2%) liegt zwischen 6,5 und 35,5 Gamma Kupfer/die, wobei einige Werte diesen Bereich jedoch erheblich überschreiten. Es wurde deshalb bei allen Kindern, die eine 24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung im Harn von über 35,5 Gamma aufwiesen, zusätzlich eine Coeruloplasminbestimmung im Serum vorgenommen, um mit ausreichender Sicherheit eine durch einen Morbus Wilson pathologisch erhöhte 24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung auszuschließen.

Kreatin-Ausscheidung im Harn

Bei allen Kindern wurde gleichzeitig die Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung im Harn bestimmt, um damit einen Vergleichswert für die Kupfer-Ausscheidung zu erhalten.

Bei der Untersuchung der Kreatin-Ausscheidung im Urin fand sich ein Mittelwert von 21,7 mg %, wobei sich die Mittelwerte in der Jungen- und Mädchengruppe nur unwesentlich unterschieden. (Bei den Jungen 21,47 mg %; bei den Mädchen 22,24 mg % Kreatin). Die oberen Extremwerte liegen jedoch in der Jungengruppe wesentlich höher (188,89 mg %) als in der Mädchengruppe (74,46 mg %).

LOEFFLER (37) gibt für zweieinhalb- bis zehneinhalbjährige Jungen einen Mittelwert von 11,42 mg % und für Mädchen der gleichen Altersgruppe einen Mittelwert von 15,27 mg % an, bei den elfeinhalb- bis zwanzigeinhalbjährigen Jungen einen Mittelwert von 3,5 mg % und für die Mädchen der gleichen Altersgruppe einen Mittelwert von 3,1 mg %.

Diese Angaben stimmen etwa mit den hier gefundenen Werten überein. Für eine Normangabe reicht die Zahl der Untersuchungen jedoch nicht aus, zumal der Anteil der untersuchten Kinder in den einzelnen Altersgruppen erheblich variiert, Andererseits kann das Ergebnis von LOEFFLER (37), daß die Kreatin-Werte schon vom 8. Lebensjahr an auf geringe Werte absinken, bestätigt werden.

Kreatinin-Ausscheidung im Harn

Bei der Bestimmung der Kreatinin-Konzentration fand sich bei allen Untersuchungen ein Mittelwert von 107,21mg%. Auch hier zeigte sich eine deutliche Altersabhängigkeit, insofern, als die Werte mit zunehmendem Lebensalter ansteigen. Die Kurve beschreibt hier also, wie allgemein bekannt, im Vergleich zur Kreatin-Ausscheidung eine gegenläufige Bewegung.

LOEFFLER (37) gibt für zweieinhalb- bis zehneinhalbjährige Jungen einen Mittelwert von 94,1 mg % an und für Mädchen der gleichen Altersgruppe einen Wert von 102,5 mg % Kreatinin. Dies deckt sich also etwa mit den vorliegenden Ergebnissen.

Für die Altersgruppe der elfeinhalb- bis zwanzigeinhalbjährigen gibt LOEFFLER in derselben Arbeit für die Jungen einen

Mittelwert von 185,4 mg % und für die Mädchen von 181,40 mg % an. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die vorliegenden Untersuchungen nur Altersgruppen bis zum 16. Lebensjahr umfassen, entsprechen die Ergebnisse auch hier den von LOEFFLER angegebenen Werten.

Kupfer-Ausscheidung/Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung im Harn

Da, wie bereits erwähnt, nicht bei allen untersuchten Kindern mit ausreichender Sicherheit die genaue 24-Stunden-Harnmenge zur Verfügung stand und somit bei diesen zum Ausschluß eines Morbus Wilson außer der Kupfer-Konzentration im Serum nur die Kupfer-Konzentration im Harn herangezogen werden könnte, wurde bei allen Kindern das Verhältnis der Kupfer-Ausscheidung zur Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung bestimmt, um mit diesem Quotienten (Kupfer-Ausscheidung in Gamma/Gesamtkreatinin-Ausscheidung in g) ein zusätzliches, von der Harnmenge relativ unabhängiges Maß für die Kupfer-Ausscheidung zu erhalten. Es kam hierbei darauf an, die Möglichkeit auszuschließen, daß eine erhöhte Kupfer-Ausscheidung im Harn dadurch übersehen wird, daß einerseits infolge einer niedrigen generellen Harnkonzentration auch die Kupfer-Konzentration im Harn relativ niedrig liegt, andererseits möglicherweise durch zum Teil verlorengegangenen Harn die 24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung auch zu niedrig bestimmt wird.

Diese Gefahr bestand vor allem bei den Kleinkindern, die zum Teil noch einnäßten, wodurch die Bestimmung der wahren 24-Stunden-Harnmenge nicht immer mit Sicherheit zu erreichen war. Da gerade bei den Kleinkindern, wie sich zeigte, die Gesamt-Kreatinin-Konzentration im Harn relativ konstante Werte ergab, erscheint diese Methode eine ausreichende Gewähr dafür zu bieten, die obengenannte Fehlermöglichkeit mit genügender Sicherheit auszuschließen.

Bei der Ermittlung des Quotienten:

Kupfer-Ausscheidung in Gamma-----

Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung in g

ergab sich für alle Untersuchungen ein Mittelwert von 38,1,

wobei die Mittelwerte für die Jungen- und Mädchengruppe nur unwesentlich differierten. (Bei den Jungen 38,1; bei den Mädchen 38,2). Wie in den entsprechenden Tabellen (16 - 18) dargestellt wurde, bleiben auch hier die Mittelwerte in den jüngeren Jahrgängen relativ konstant und zeigen nur in der höheren Altersgruppe eine leicht abfallende Tendenz. Auch diese Ergebnisse sprechen dafür, daß diese Untersuchungsmethode als zusätzliche Sicherung, erhöhte Kupfer-Ausscheidungen zu erfassen, ausreichte.

Coeruloplasmin-Bestimmungen

Es wurde jeweils darüber hinaus bei den Kindern, deren Kupfer-Konzentration im Harn über 6,0 Gamma% lag, bzw. deren 24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung den Wert von 35,5 Gamma/ die überschritt oder deren Quotient: Kupfer/Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung über 60 lag, eine Coeruloplasmin-Bestimmung durchgeführt, soweit die Kinder noch erreichbar waren. Außerdem wurde bei dem 16jährigen Jungen, der in der ambulanten Untersuchung durch seine Symptomatik einen erhöhten Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Wilson gab, der Coeruloplasminspiegel im Serum bestimmt, obwohl seine Kupferwerte eindeutig im Normbereich lagen. Diese Untersuchungen wurden jedoch jeweils nur zur Absicherung der Befunde durchgeführt, da aus allen gegebenen Werten auf eine deutliche Erhöhung der Kupfer-Ausscheidung im Harn nicht geschlossen werden konnte. Die Kupfer-Konzentrationen im Serum blieben hierbei unberücksichtigt, da hier keine Werte deutlich unterhalb des mittleren Bereichs lagen und somit ein Verdacht für das Vorliegen einer hepatocerebralen Degeneration aus den Serum-Kupfer-Werten nicht gegeben war. Die Coeruloplasmin-Bestimmungen, die bei 37 Kindern durchgeführt wurden, ergaben Werte zwischen 45,0 mg % und 19,7 mg % bei einem Durchschnittswert von 29,0 mg % Coeruloplasmin.

COLOMBO und RICHTERICH (15) geben für die angewandte Methode, außer bei Säuglingen, einen Normbereich von 27 - 67 mg % Coeruloplasmin an.

CARTWRIGHT und Mitarbeiter (14) geben für Erwachsene einen Normwert von 23 bis 44 mg % an, während AISEN und Mitarbeiter (1) einen Normbereich von 18 bis 35 mg % Coeruloplasmin nennen.

Beim Morbus Wilson liegen diese Werte nach Angaben von CARTWRIGHT und Mitarbeitern (14) um 9 mg %.

Damit liegen die hier vorliegenden Ergebnisse zwar durchschnittlich tiefer als die von COLOMBO und RICHTERICH angegebenen Werte. Unter Berücksichtigung der größeren Streubreite bei Kindern, wie sie auch COLOMBO und RICHTERICH fanden, dürften jedoch alle gefundenen Werte noch im Normbereich liegen, zumal die Verminderung des Coeruloplasminspiegels infolge einer hepatocerebralen Degeneration ein stärkeres Ausmaß zeigt, wie aus den Arbeiten von CARTWRIGHT und Mitarbeitern sowie weiteren Autoren hervorgeht (12, 39).

Somit ließ sich bei allen untersuchten Kindern ein Morbus Wilson als Ursache für die bestehende Symptomatik ausschließen.

Diese Ergebnisse werden verständlich, wenn man bedenkt, daß die hepatocerebrale Degeneration eine sehr seltene Erkrankung darstellt. So gibt z.B. CUMINGS (18) im Jahre 1959 insgesamt 600 in der Literatur bekannte und mit ausreichender Sicherheit diagnostizierte Fälle an. Wie SCHEINBERG (51) 1964 berichtet, kommt ein Morbus Wilson nicht häufiger als bei 1 : 50.000 Geburten vor. Daher ist selbst bei ausgewähltem Krankengut und einer relativ großen Zahl von Untersuchungen die Wahrscheinlichkeit nicht sehr groß, dabei einen Patienten mit einer hepatocerebralen Degeneration zu finden. Dennoch erscheint im Hinblick auf die Bedeutung, die eine Frühdiagnose für den weiteren Verlauf der Erkrankung hat, dieses Vorgehen durchaus angezeigt.

Es wurden hier zunächst Kupfer-Untersuchungen durchgeführt, da in der Literatur, so z.B. von SULLIVAN (zitiert nach CUMINGS) (18) wenige Fälle beschrieben wurden, bei denen trotz einer eindeutig nachgewiesenen hepatocerebralen Degeneration der Coeruloplasmin-Spiegel im Serum nicht erniedrigt war (50). Da es sich hier jedoch um Ausnahmefälle zu handeln scheint, wäre es auch möglich, zunächst die

Coeruloplasmin-Konzentration zu bestimmen und erst in Zweifelsfällen Kupfer-Untersuchungen anzuschließen. Dies erscheint vor allem sinnvoll, wenn der von SCHEINBERG beschriebene (51) vereinfachte Schnelltest in weitem Umfange zur Verfügung steht, womit dann bei einer weitaus größeren Zahl von Kindern, wenn nicht überhaupt bei allen Kindern jenseits des 6. Lebensmonats, eine einfache Untersuchung auf das Vorliegen eines Morbus Wilson durchgeführt werden könnte.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst eine Literaturübersicht über die hepatocerebrale Degeneration (Morbus Wilson) gegeben. Anhand der Schilderung einer Krankheitsgeschichte einer an M. Wilson erkrankten Patientin wird die Problematik der Früherkennung dieses Krankheitsbildes verdeutlicht.

Bei 177 neurologisch-psychiatrisch besonders auffälligen Kindern (123 Jungen und 54 Mädchen) wurde zum Ausschluß einer hepatocerebralen Degeneration die Kupfer-Ausscheidung im Harn sowie die Kupfer-Konzentration im Serum bestimmt. Zusätzlich wurde als Vergleichswert die Gesamt-Kreatinin-Konzentration im Harn ermittelt. Es ergaben sich deutliche Altersabhängigkeiten aller untersuchten Werte.

Bei 37 dieser Kinder, bei denen sich im Vergleich zu der überwiegenden Zahl der untersuchten Fälle eine besonders hohe Kupfer-Ausscheidung im Harn fand, wurde außerdem die Coeruloplasmin-Bestimmung mit einer indirekten Methode durchgeführt. Bei diesem Vorgehen konnte bei allen untersuchten Kindern das Vorliegen eines Morbus Wilson mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden.

VIII. TABELLEN

Tabelle 1

Kupfer im Serum in Gamma%

Jungen:

Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	2	137	127	132
3 Jahre	7	171	119	138
4 Jahre	16	222	82	123
5 Jahre	15	197	97	136
6 Jahre	12	196	91	132
7 Jahre	20	138	86	117
8 Jahre	13	151	97	118
9 Jahre	9	195	102	130
10 Jahre	10	156	109	127
11 Jahre	7	183	95	122
12 Jahre	11	144	94	117
13 Jahre	11	127	92	105
14 Jahre	7	151	93	113
15 Jahre	2	97	96	96
16 Jahre	1	112	112	112

Tabelle 2

Kupfer im Serum in Gamma%

Mädchen:

Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	1	142	142	142
3 Jahre	5	159	115	132
4 Jahre	8	167	114	136
5 Jahre	7	160	91	122
6 Jahre	1	107	107	107
7 Jahre	8	132	104	117
8 Jahre	2	122	114	118
9 Jahre	6	126	89	108
10 Jahre	5	125	86	107
11 Jahre	8	123	101	114
12 Jahre	3	112	110	111
13 Jahre	5	116	86	107
14 Jahre	-	-	-	-
15 Jahre	1	82	82	82

Tabelle 3

Kupfer im Serum in Gamma%

Jungen und Mädchen: Extrem- und Mittelwerte - Standardabweichungen

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert	Standardabweichung
2 Jahre	3	142	127	135	-
3 Jahre	12	171	115	135	17
4 Jahre	24	222	82	127	28
5 Jahre	22	197	91	131	25
6 Jahre	13	196	91	130	31
7 Jahre	28	138	86	117	11
8 Jahre	15	151	97	118	14
9 Jahre	15	195	89	121	26
10 Jahre	15	156	86	120	18
11 Jahre	15	183	95	118	20
12 Jahre	14	144	94	116	13
13 Jahre	16	127	86	106	10
14 Jahre	7	151	93	113	13
15 Jahre	3	97	82	91	-
16 Jahre	1	112	112	112	-

Tabelle 4

Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma%

Jungen: Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	2	5,0	4,2	4,6
3 Jahre	7	8,1	3,2	5,3
4 Jahre	16	10,0	2,6	5,1
5 Jahre	15	10,9	3,1	5,4
6 Jahre	12	8,6	0,6	3,6
7 Jahre	20	8,9	2,2	4,8
8 Jahre	13	8,3	2,2	3,9
9 Jahre	9	6,3	1,9	3,8
10 Jahre	10	6,0	2,4	3,9
11 Jahre	7	6,5	2,8	4,2
12 Jahre	11	6,5	3,0	4,1
13 Jahre	11	8,4	2,0	4,5
14 Jahre	7	6,2	3,3	4,7
15 Jahre	2	3,7	2,6	3,2
16 Jahre	1	4,8	4,8	4,8

Tabelle 5

Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma%

Mädchen: Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	1	4,4	4,4	4,4
3 Jahre	5	5,7	3,8	4,5
4 Jahre	8	6,4	2,3	4,3
5 Jahre	7	9,3	4,1	5,4
6 Jahre	1	3,6	3,6	3,6
7 Jahre	8	6,1	3,2	4,6
8 Jahre	2	3,5	3,3	3,4
9 Jahre	6	6,8	3,6	4,7
10 Jahre	5	3,7	2,6	3,3
11 Jahre	8	6,9	2,2	4,0
12 Jahre	3	5,4	3,1	4,1
13 Jahre	6	5,0	2,6	3,7
14 Jahre	-	-	-	-
15 Jahre	1	3,8	3,8	3,8

Tabelle 6

Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma%

Jungen und Mädchen: Extrem- und Mittelwerte - Standardabweichungen

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert	Standardabweichung
2 Jahre	3	5,0	4,2	4,5	-
3 Jahre	12	8,1	3,2	5,0	1,4
4 Jahre	24	10,0	2,3	4,8	1,8
5 Jahre	22	10,9	3,1	5,4	2,0
6 Jahre	13	8,6	0,6	3,6	1,9
7 Jahre	28	8,9	2,2	4,7	1,4
8 Jahre	15	8,3	2,2	3,8	1,4
9 Jahre	15	6,8	1,9	4,1	1,3
10 Jahre	15	6,0	2,4	3,7	0,3
11 Jahre	15	6,9	2,2	4,1	1,4
12 Jahre	14	6,5	3,0	4,1	0,3
13 Jahre	17	8,4	2,0	4,2	1,7
14 Jahre	7	6,2	3,3	4,7	1,2
15 Jahre	3	3,8	2,6	3,4	-
16 Jahre	1	4,8	4,8	4,8	-

Tabelle 7

24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma

Jungen: Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	2	8,5	6,1	7,3
3 Jahre	7	15,5	4,5	10,0
4 Jahre	16	20,0	5,5	12,5
5 Jahre	15	27,8	6,9	14,9
6 Jahre	12	17,3	1,3	9,8
7 Jahre	20	44,6	7,7	19,8
8 Jahre	13	45,7	5,4	16,5
9 Jahre	9	50,1	14,4	25,4
10 Jahre	10	57,2	12,3	32,0
11 Jahre	7	45,5	13,9	24,9
12 Jahre	11	45,4	11,0	29,0
13 Jahre	11	65,4	8,5	32,4
14 Jahre	7	55,5	15,8	30,3
15 Jahre	2	16,5	14,7	15,6
16 Jahre	1	38,7	38,7	38,7

Tabelle 8

24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma

Mädchen: Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	1	6,3	6,3	6,3
3 Jahre	5	14,5	4,5	9,5
4 Jahre	8	17,6	5,4	10,4
5 Jahre	7	23,0	10,4	18,1
6 Jahre	1	12,9	12,9	12,9
7 Jahre	8	21,5	8,4	14,8
8 Jahre	2	17,5	9,5	13,5
9 Jahre	6	46,2	7,0	27,9
10 Jahre	5	31,8	6,9	21,3
11 Jahre	8	42,1	12,6	28,0
12 Jahre	3	24,9	13,0	19,8
13 Jahre	6	33,9	16,8	24,6
14 Jahre	-	-	-	-
15 Jahre	1	28,9	28,9	28,9

Tabelle 9

24-Stunden-Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma

Jungen und Mädchen: Extrem- und Mittelwerte - Standardabweichung:

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert	Standardab- weichung
2 Jahre	3	8,5	6,1	7,0	-
3 Jahre	12	15,5	4,5	9,8	3,3
4 Jahre	24	20,0	5,5	11,8	4,4
5 Jahre	22	27,8	6,9	15,9	5,9
6 Jahre	13	17,3	1,3	10,0	4,9
7 Jahre	28	44,6	7,7	18,4	8,7
8 Jahre	15	45,7	5,4	16,1	8,9
9 Jahre	15	50,1	7,0	26,4	12,0
10 Jahre	15	57,2	6,9	28,4	13,7
11 Jahre	15	45,5	12,6	26,5	10,5
12 Jahre	14	45,4	11,0	27,0	8,9
13 Jahre	17	65,4	8,5	32,4	14,4
14 Jahre	7	55,5	15,8	30,3	13,4
15 Jahre	3	28,9	14,7	20,0	-
16 Jahre	1	38,7	38,7	38,7	-

Tabelle 10

Kreatin-Ausscheidung im Harn in mg %

Jungen: Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	2	39,46	3,00	21,23
3 Jahre	7	72,59	6,86	34,43
4 Jahre	16	188,89	9,12	44,96
5 Jahre	15	56,86	1,01	22,60
6 Jahre	12	70,66	3,82	23,61
7 Jahre	20	123,19	-,57	25,94
8 Jahre	13	49,89	0,00	16,36
9 Jahre	9	48,93	2,84	19,43
10 Jahre	10	24,30	0,46	7,90
11 Jahre	7	39,78	1,66	15,18
12 Jahre	11	46,92	1,81	10,66
13 Jahre	11	41,81	1,96	13,27
14 Jahre	7	32,43	2,02	9,37
15 Jahre	2	5,22	2,48	3,85
16 Jahre	1	16,74	16,74	16,74

Tabelle 11

Kreatin-Ausscheidung im Harn in mg %

Mädchen: Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	1	68,76	68,76	68,76
3 Jahre	5	57,13	11,04	30,07
4 Jahre	8	49,03	6,85	30,88
5 Jahre	7	74,46	8,73	30,11
6 Jahre	1	4,71	4,71	4,71
7 Jahre	8	50,09	2,30	27,89
8 Jahre	2	10,20	6,17	8,19
9 Jahre	6	26,99	-,14	16,11
10 Jahre	5	38,21	1,47	16,07
11 Jahre	8	36,30	1,55	13,69
12 Jahre	3	70,29	2,99	25,54
13 Jahre	6	35,99	1,99	11,63
14 Jahre	-	-	-	-
15 Jahre	1	2,44	2,44	2,44

Tabelle 12

Kreatin-Ausscheidung im Harn in mg %

Jungen und Mädchen: Extrem- und Mittelwerte - Standardabweichungen

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert	Standardabweichung
2 Jahre	3	68,76	3,00	37,07	-
3 Jahre	12	72,59	6,86	32,61	18,71
4 Jahre	24	188,89	6,85	40,26	35,31
5 Jahre	22	74,46	1,01	24,99	18,56
6 Jahre	13	70,66	3,82	22,16	19,48
7 Jahre	28	123,19	0,57	26,50	24,18
8 Jahre	15	49,89	0,00	15,27	13,90
9 Jahre	15	48,93	0,14	18,10	12,98
10 Jahre	15	38,21	0,46	10,63	9,93
11 Jahre	15	39,78	1,55	14,38	11,52
12 Jahre	14	70,29	1,81	13,85	11,81
13 Jahre	17	41,81	1,96	12,69	11,55
14 Jahre	7	32,43	2,02	9,37	8,23
15 Jahre	3	5,22	2,44	3,38	-
16 Jahre	1	16,74	16,74	16,74	-

Tabelle 13

Kreatinin-Ausscheidung im Harn in mg %

Jungen: Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	2	121,36	63,88	92,62
3 Jahre	7	107,68	37,53	75,36
4 Jahre	16	184,33	39,24	95,70
5 Jahre	15	134,14	39,24	91,55
6 Jahre	12	156,04	61,14	111,40
7 Jahre	20	159,69	38,33	99,01
8 Jahre	13	177,94	48,36	106,27
9 Jahre	9	125,93	62,05	88,62
10 Jahre	10	229,04	75,74	137,61
11 Jahre	7	165,16	45,63	115,24
12 Jahre	11	185,24	64,79	127,01
13 Jahre	11	198,01	41,06	125,59
14 Jahre	7	236,34	79,39	152,65
15 Jahre	2	281,96	214,44	248,20
16 Jahre	1	115,89	115,89	115,89

Tabelle 14

Kreatinin-Ausscheidung im Harn in mg %

Mädchen: Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	1	88,51	88,51	88,51
3 Jahre	5	113,15	62,05	86,32
4 Jahre	8	147,83	40,15	83,95
5 Jahre	7	94,90	63,88	77,43
6 Jahre	1	82,13	82,13	82,13
7 Jahre	8	202,58	60,23	108,13
8 Jahre	2	76,65	75,74	76,20
9 Jahre	6	147,83	73,00	98,55
10 Jahre	5	132,31	78,48	103,11
11 Jahre	8	203,49	47,45	110,19
12 Jahre	3	184,33	97,64	151,48
13 Jahre	6	170,64	72,09	114,52
14 Jahre	-	-	-	-
15 Jahre	1	152,39	152,39	152,39

Tabelle 15

Kreatinin-Ausscheidung im Harn in mg %

Jungen und Mädchen: Extrem- und Mittelwerte - Standardabweichungen

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert	Standardab- weichung
2 Jahre	3	121,36	63,88	91,25	-
3 Jahre	12	113,15	37,53	79,93	23,35
4 Jahre	24	184,33	39,24	91,78	40,31
5 Jahre	22	134,14	39,24	87,06	24,73
6 Jahre	13	156,04	61,14	109,15	24,43
7 Jahre	28	202,58	38,33	101,62	36,51
8 Jahre	15	177,94	48,36	102,26	35,24
9 Jahre	15	147,83	62,05	92,59	23,60
10 Jahre	15	229,04	75,74	126,11	41,35
11 Jahre	15	203,49	45,63	112,54	42,03
12 Jahre	14	185,24	64,79	132,25	41,26
13 Jahre	17	198,01	41,06	121,69	41,06
14 Jahre	7	236,34	79,39	152,65	48,32
15 Jahre	3	281,96	152,39	149,50	-
16 Jahre	1	115,89	115,89	115,89	-

Tabelle 16

Index: Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma

Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung im Harn in Gramm

Jungen: Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	2	64	32	48
3 Jahre	7	92	31	50
4 Jahre	16	74	17	40
5 Jahre	15	98	31	51
6 Jahre	12	65	6	27
7 Jahre	20	136	14	46
8 Jahre	13	56	12	34
9 Jahre	9	70	23	36
10 Jahre	10	41	16	28
11 Jahre	77	65	18	35
12 Jahre	11	55	16	33
13 Jahre	11	78	12	37
14 Jahre	7	67	23	32
15 Jahre	2	13	12	13
16 Jahre	1	36	36	36

Tabelle 17

Index: Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma
Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung im Harn in Gramm

Mädchen: Extrem- und Mittelwerte

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert
2 Jahre	1	28	28	28
3 Jahre	5	57	29	41
4 Jahre	8	81	24	40
5 Jahre	7	73	30	56
6 Jahre	1	42	42	42
7 Jahre	8	48	21	37
8 Jahre	2	43	38	41
9 Jahre	6	52	31	42
10 Jahre	5	41	21	29
11 Jahre	8	79	15	36
12 Jahre	3	31	20	24
13 Jahre	6	37	21	31
14 Jahre	-	-	-	-
15 Jahre	1	25	25	25

Tabelle 18

Kupfer-Ausscheidung im Harn in Gamma

Index: -----
Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung im Harn in Gramm

Jungen und Mädchen: Extrem- und Mittelwerte - Standardabweichungen

Alter	Anzahl der Untersuchungen	Maximum	Minimum	Mittelwert	Standardab- weichung
2 Jahre	3	64	28	41	-
3 Jahre	12	92	29	46	17
4 Jahre	24	81	17	40	15
5 Jahre	22	98	30	53	20
6 Jahre	13	65	6	28	14
7 Jahre	28	136	14	44	24
8 Jahre	15	56	12	35	13
9 Jahre	15	70	23	38	12
10 Jahre	15	41	16	28	8
11 Jahre	15	79	15	36	17
12 Jahre	14	55	16	31	11
13 Jahre	17	78	12	35	19
14 Jahre	7	67	23	32	15
15 Jahre	3	25	12	17	-
16 Jahre	1	36	36	36	-

IX. LITERATURANGABEN

1. AISEN, J.P., J.B.SCHORR, A.G.MORELL, R.Z.GOLD and I.H.SCHEINBERG: A rapid screening test for deficiency of plasma coeruloplasmin and its value in the diagnosis of Wilson's disease. Amer.J.Med. 28, 550-554 (1960).
2. BEARN, A.G.: Wilson's disease: An inborn error of metabolism with multiple manifestations. Amer. J.Med. 22, 747-757 (1957).
3. BEARN, A.G. and H.G.KUNKEL: Abnormalities of copper metabolism in Wilson's disease and their relationship to aminoaciduria. J.clin.Invest. 33, 400-409 (1954).
4. BEARN, A.G. and H.G.KUNKEL: Wilson's disease. Erg.inn.Med. u. Kinderh. N.F. 7, 147-169 (1956).
5. BEARN, A.G. and T.E.YÜ and A.B.GUTMAN: Renal functions in Wilson's disease. J.clin.Invest. 36, 1107-1114 (1957).
6. BICKEL, H., H.E.SCHULTZE, W.GRÜTER, I.GÖLLNER: Versuche zur Coeruloplasminsubstitution bei der hepatolenticulären Degeneration (Wilsonsche Krkht). Klin.Wschr. 34, 961-968 (1956).
7. BICKEL, H.: Die Wilsonsche Krankheit als Stoffwechselproblem. Dtsche. med. Wschr. 83, 766-769 (1958).
8. BICKEL, H.: Hepatolenticuläre Degeneration (Wilsonsche Krankheit) in: LINNEWEH, F. (Hrsgb.): Erbliche Stoffwechselkrankheiten, klinischer Teil, (Defects of biologically active proteins). S. 101-108, Urban-Schwarzenberg, Berlin/München 1962.

9. BICKEL, H.: Die hepatocerebrale Degeneration (Wilsonsche Krankheit) in STUTTE, H. (Hrsgb.): Jahrbuch f. Jugendpsychiatrie und ihre Grenzgebiete, Bd. 1, S. 151-152, Heuber, Bern/Stuttgart 1965.
10. BRENNER W.: Der Kupferstoffwechsel in BROCK, J. (Hrsgb.): Biologische Daten für den Kinderarzt, 2. Aufl., Bd. 1, S. 322, Springer, Berlin/Göttingen, Heidelberg 1954.
11. BUSH, J.A., J.P.MAHONAY, H.MARKOWITZ, C.J.GUBLER, G.E.CARTWRIGHT and M.M.WINTROBE: Studies of copper metabolism. XVI. radioactive copper studies in normal subjects and in patients with hep.-lent. degeneration. J.clin.Invest. 34, 1766-1778 (1955).
12. CARTWRIGHT, G.E., J.A.BUSH, H.MARKOWITZ, J.P.MAHONAY and C.J.GUBLER: Further studies on the abnormalities on the metabolism of copper in Wilsons disease. J.clin.Invest. 34, 925 (1955).
13. CARTWRIGHT, G.E., R.E.HODGES, C.J.GUBLER, J.P.MAHONAY, K.DAUM, M.M.WINTROBE and W.B.BEARN: Studies on copper metabolism. XIII. Hepatolenticular degeneration. J.clin.Invest. 33, 1487-1501 (1954).
14. CARTWRIGHT, G.E., H.MARKOWITZ, G.S.SHIELDS, M.M.WINTROBE: Studies on copper metabolism. XXIX: A critical analysis of serum copper and caeruloplasmin concentrations in normal subjects, patients with Wilson's disease and relations of patients Wilson's disease. Amer.J.Med. 28, 555-563 (1960).
15. COLOMBO, J.P. und R.RICHTERICH: Zur Bestimmung des Coeruloplasmins im Plasma. Schweiz.med.Wschr. 94, 715-720 (1964)

16. COOPER, A.M., R.D.ECKHARDT, W.W.FALCON and C.S.DAVIDSON:
Investigation of the aminoaciduria in Wilson's
disease (hepatolenticular degeneration)
Demonstration of a defect in renal function.
J.clin.Invest. 29, 265-278 (1950).
17. CUMINGS, J.N.: Copper and iron content of brain and liver
in normal and hepatolenticular degeneration.
Brain 71, 410-415 (1948).
18. CUMINGS, J.N.: Heavy metals and the brain. Part 1: Copper,
pp3-71, Blackwell scientific publ. Oxford
1959.
19. CURZON, G.: Hepatocerebrale Degeneration (Wilsonsche
Krankheit) in: LINNEWEH, F. (Hrsgb.): Erb-
liche Stoffwechselkrankheiten, biochem. Teil.
(Genetic defects of biol. active proteins).
S. 109-116, Urban-Schwarzenbg. Berlin/München
1962.
20. EDEN, A. und H.M.GREEN: Biochem.J. 34, 1202 (1940) zit. bei
HOPPE-SEYLER/THIERFELDER: Handbuch der
physiol.- und path.-chemischen Analyse,
10. Aufl. Bd. 3, S. 66, Springer, Berlin/
Götting./Heidelberg. 1955.
21. FANCONI, G. und A.WALGREEN: Lehrbuch der Pädiatrie.
S. 1115, Schwabe & Co, Basel/Stuttgart 1967.
22. FLEISCHER, B.: Die periphere braungrünliche Hornhautver-
färbung als Symptom einer eigenartigen All-
gemeinerkrankung.
Münch.med.Wschr. 56, 1120-1129 (1909).
23. FLEISCHER, B.: Über eine der "Pseudosklerose" nahestehende,
bisher unbekannte Krankheit (gekennz. durch
Tremor, psychische Störungen, bräunliche Pig-
mentierung bestimmter Gewebe insbes. auf der
Hornhautperipherie, Lebercirrhose).
Dtsch.Z.Nervenheilkunde 44, 179-201 (1912).

24. FRERICH, F.T.: Klinik der Leberkrankheiten (zit. n. CUMINGS).
2. Bd., S. 62, Wicweg & Sohn, Braunschweig
1861.
25. HALL, H.C.: La dégénérescence hépato-lenticulaire.
Maladie de Wilson-Pseudo-sclérose.
(zit. n. CUMINGS) Masson et Cie. Paris 1921.
26. HERRING, V.G., G.KLATSKIN and I.K.BRANDT: Hepatolenticular
degeneration: observations on an case treated
with d-Penicillamine.
J. of Pediatrics St. Louis 63, 550-560 (1963).
27. HOLMBERG, C.G. and C.B.LAURELL: Investigation in serum
copper. II. Isolation of the copper containing
protein and a description of some of its
properties.
Acta chem. Scand. 2, 550-556 (1948).
28. HOLLISTER, L.E., F.F.MOORE, F.FORREST and J.L.BENNETT:
Antipyridoxine effect of d-Penicillamine in
schizophrenic men.
Amer.J.clin.nutrit. 19, (1966)
zit. n. Med. Monatsspiegel Merck Darmst. 1967,
S. 40.
29. KANIG, K.: Zur photometrischen Bestimmung von Kreatin
mit der Diacetyl-Methode.
Z. physiol. Chem. 306, 247-259 (1957).
30. KAYSER, B.: Über einen Fall von angeborener, grünlicher
Verfärbung der Cornea.
Klin. Mbl. Augenheilk. 40, 22-25 (1902).
31. LANGE, J.: Über Langzeitbehandlung des Morbus Wilson
mit Penicillamin.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 183, 63-77 (1961).
32. LANGE, J.: Über den klin. symptomatischen Morbus Wilson.
Dtsch. med. Wschr. 87, 541-544 (1962).

33. LANGE, J.: Zur Diagnostik und Therapie der Hepatolenticulären Degeneration (Morbus Wilson).
Dtsch. med. Wschr. 88, 896-900 (1963).
34. LANGE, J.: Die Therapie der Schwermetallspeicherungen und -vergiftungen mit Komplexbildnern.
Berl. Med. 15, 109-115 (1964).
35. LANGE, J. und H.HAGER: Über die Wilsonsche Krankheit.
Zugleich ein Beitrag zur Penicillamintherapie.
Z. Kinderheilk. 84, 125-136 (1960).
36. LEO, E., M.D.HOLLISTER, L.VIRGINIA, M.D.CULL, A.VICTOR, M.D.GONDA, O.FELIX and M.D.KOLB:
Hepatolenticular degeneration. Clinical, biochemical and pathologic study of patient with fulminant course, aggravated by treatment with BAL and Versenate.
Amer.J.Med. 28, 623-630 (1960).
37. LOEFFLER, G.: Zur Frage des genetischen Einflusses auf die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin im Urin. Zwillings- und Familienuntersuchungen mittels Dünnschicht-Chromatographie.
Humangenetik 1, 170-193 (1964).
38. LÜTHY, F.: Über die hepatolenticuläre Degeneration wilson-Westphal-Strümpell.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 123, 101-181 (1931/32).
39. MARKOWITZ, E., C.J.GUBLER, J.P.MAHONAY, G.E.CARTWRIGHT and M.M.WINTROBE: Studies on copper metabolism. XIV. Copper, caeruloplasmin and oxydase activity in sera of normal human subjects, pregnant woman and patients with infections, hepatolenticular degeneration and nephrotic syndrom.
J.clin.Invest. 24, 1498-1508 (1955).

40. OSBORN, S.B. and J.M.WALSHE: Copper uptake by the liver: study of a Wilson's disease family.
Wilson's disease. Some current concepts.
S. 192.
Oxford 1961.
41. PILICARD, A., P.BONNET et G.BONAMOUR: Etude histospectrographique de l'anneau cornéen de Kayser-Fleischer.
C.R.Soc.biol. 122, 1120-1122, Paris 1936.
42. POPPER-MANDEL: zit. bei A.v.REHREN: Photometer-Eppendorf-Methodensammlung (1965).
Biochem. Z. 291, 354 (1937).
43. PORTER, H.: Copper excretion in the urine of normal individuals and of patients with hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease).
Arch. biochem. biophysics. 31, 262-265 (1951).
44. RAVIN, H.A.: Rapid test for hepatolenticular degeneration.
Lancet 1, 726-727 (1956).
45. RICHTERICH, R., A.TEMPERLI und H.AEBI: Die Heterogenität des Coeruloplasmin. Isolierung und Charakterisierung von 2 Cuproproteinen aus Human-Serum.
Biochem. biophys. Acta 56, 240-251 (1962).
46. RICHTERICH, R., E.GAUTIER and E.ROSSI: The heterogeneity of caeruloplasmin and the enzymatic defect in Wilson's disease.
Helv. paediat. Acta 15, 424-436 (1960).
47. RICHTERICH, R., E.ROSSI, H.STILLHART and E.GAUTIER:
The heterogeneity of caeruloplasmin in the newborn in J.M.WALSHE and J.M.CUMINGS (eds.):
Wilson's disease: some current concepts.
Blackwell publications Oxford S. 81. (1961).

48. RUMPEL, A.: Über das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderungen und der Pigmentierungen bei den damit verbundenen Fällen von Pseudosklerose. Zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose (Westphal-Strümpell). Dtsch.Z.Nervenheilk. 49, 54-73 (1913).
49. SALUS, R.: Grünliche Hornhautverfärbung bei Multipler Sklerose. Med. Klin. 4, 495-497 (1908).
50. SASS-KORTSAK, A., M.CHERNIAK, D.W.GEIGER and R.J.SLATER: Observations on caeruloplasmin in Wilson's disease. J.clin.Invest. 38, 1672-1682 (1959).
51. SCHEINBERG, I.H.: D-Penicillamine, with particular relation to Wilson's disease. J.chron.Dis. 17, 293-298 (1964).
52. SCHEINBERG, I.H. and D.GITLIN: Deficiency of caeruloplasmin in patients with hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease). Science 116, 484-485 (1952).
53. SCHEINBERG, I.H. and I.STERNLIEB: Coppermetabolism. Pharmacol. Reviews 12, 355-381 (1960).
54. SCHEINBERG, I.H. and I.STERNLIEB: The long-term management of hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease). Amer.J.Med. 29, 316-333 (1960).
55. SCHORR, J., A.G.MORELL and I.H.SCHEINBERG: studies on serum caeruloplasmin during early infancy. A.M.A.J. dis. Child 96, 541-542 (1958).
56. SCHREIER, K.: Die hepatolentikuläre Degeneration (Wilson'sche Krankheit) in: Handbuch der Inn. Med. Bd. 7, Teil 2, 827-844, Springer Berlin 1955.

57. STEIN, W.H., A.G.BEARN and S.MOORE: The aminoacid content in blood and urin in Wilson's disease.
J.clin.Invest. 33, 410-419 (1954).
58. STERNLIEB, I.: Wilson's disease as a gastroenterologic problem.
Amer.J.Gastroenterol. 42, 264-270 (1964).
59. STERNLIEB, I., A.G.MORELL, C.D.BAUER, B.COMBES,
S. de BOBES-STERNBERG, I.H.SCHEINBERG and
J.C.BROSSEAU: Detection of the heterozygous
carrier of the Wilson's disease gen.
J.clin.Invest. 40, 707-715 (1961).
60. STERNLIEB, I., A.G.MORELL, W.D.TUCKER, M.W.GREENE and
I.H.SCHEINBERG: The incorporation of copper
into caeruloplasmin in vivo, studies with
copper ⁶⁴ and copper ⁶⁷.
J.clin.Invest. 40, 1834-1840 (1961).
61. STERNLIEB, I. and I.H.SCHEINBERG: The diagnosis of
Wilson's disease in asymptomatic patients.
A.Einstein-Coll., N.Y.Amer.med.Ass. 183,
747-750 (1963).
62. STERNLIEB, I. and I.H.SCHEINBERG: Penicillamine therapy
for hepatolenticular degeneration.
J.Amer.med.Ass. 189, 748-754 (1964).
63. STRÜMPPELL, A.: Über die Westphalsche Pseudosklerose und
über diffuse Hirnsklerose, insbesondere bei
Kindern.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 12, 115-149 (1898).
64. STRÜMPPELL, A.: Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der
sogenannten Pseudosklerose.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 14, 348-355 (1899).
65. THIEL, R.: Sonnenblumenstar bei hepatolenticulärer
Degeneration (Pseudosklerose).
Klin.Mbl.Augenheilk. 93, 12-19 (1934).

66. THOMPSETT, S.L.: Biochem. J. 28, 1544-1549 (1934) zit.
nach HOPPE-SEYLER/THIERFELDER: Handbuch der
physiol.- und path.-chem. Analyse.
10. Aufl., Bd. 3, S. 66 Springer Berlin/Göt-
tingen/Heidelberg 1955.
67. UZMAN, L. and D.DENNY-BROWN: Aminoaciduria in hepato-
lenticular degeneration (Wilson's disease).
Amer.J.med.sci. 215, 599-611 (1948).
68. VOGT, A.: Kupfer und Silber aufgespeichert in Auge,
Leber, Milz und Nieren als Symptom der
Pseudosklerose.
Klin.Mbl.Augenheilk. 83, 417-419 (1929).
69. WALSHE, J.M.: Wilson's disease: new oral therapy.
Lancet 1, 25-26 (1956).
70. WALSHE, J.M.: Penicillamine and mixed Disulfid excretion
in Wilson's disease.
Lancet, 434-435 (1963).
71. WARREN, C.B.M. and P.M.G.BROUGHTON: Basal copper excre-
tion in Wilson's disease.
Arch. dis. Child 39, 265-267 (1964).
72. WEINER, C.: Morbus Wilson im Kindesalter (Hepatolenti-
kuläre Degeneration).
Münch.Med.Wschr. 106, 387-402 (1964).
73. WESTPHAL, C.: Über eine dem Bild der cerebrospinalen
Degeneration ähnliche Erkrankung des Zentral-
nervensystems ohne anatomischen Befund.
Arch.Psychiat.Nervenkr. 14, 87-134 (1883).
74. WILLIAM, H., W.H.STEIN, A.G.BEARN and S.MOORE: The
aminoacid content of blood and urin in
Wilson's disease.
J.clin.Invest. 33, 410-419 (1954).

75. WILSON, S.A.K.: Progressive lenticular degeneration: an
familial nervous disease associated with
cirrhosis of the liver.
Brain 34, 295-509 (1911/12).
76. WOHLER, F. und S.ARDEN: Der Kupfergehalt menschlicher
Organe bei verschiedenen Krankheiten.
Klin.Wschr. 41, 509-517 (1963).

Herrn Professor Dr. H e l m u t S e l b a c h ,
Herrn Privat-Dozent Dr. K a r l K a n i g und
Herrn Chefarzt Dr. G e r h a r d t N i s s e n
bin ich für die Anregung zum Thema der vorliegen-
den Arbeit sowie für die Unterstützung bei ihrer
Durchführung sehr zu Dank verpflichtet.

Ebenso möchte ich Schwester Gerda Singram und
Fräulein Karin Stege für ihre Hilfe danken.

Lebenslauf

Am 29. September 1934 wurde ich, Alois Rosenberger, als Sohn des Schneidermeisters Josef Rosenberger und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Haase, in Berlin geboren. Von 1941 bis 1946 besuchte ich die Volksschule in Berlin - Falkenberg. Anschließend wechselte ich über auf das Canisius-Kolleg Gymnasium und legte dort im Jahre 1954 die Reifeprüfung ab. Danach studierte ich an der Freien Universität Berlin Human-Medizin. Nach dem Staatsexamen, 1961, war ich an verschiedenen Berliner Krankenhäusern als Medizinal-Assistent tätig. Nach Erhalt der Approbation, im Oktober 1963, arbeitete ich zunächst zwei Jahre in der Städtischen Klinik für Jugend-Psychiatrie "Wiesengrund" und wechselte dann zur Fortsetzung der Facharzt-Ausbildung in die Landes-Nerven-Klinik Berlin über, wo ich zur Zeit noch tätig bin.

Berlin, den 24. September 1968

